

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して 5-クロロ-2-(フェニルチオ)アニリン(18.4g)を結晶として得た。

mp. 65-66 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 4.35(2H,brs), 6.69-6.78(2H,m), 7.03-7.29(5H,m), 7.37(1H,d,J=8.0 Hz).

【0445】

参考例 30

4-クロロベンゼンチオール(19.1g)のエタノール溶液(130ml)に酸化銅(I)(9.5g)を加え、16 時間加熱還流した。

固体を濾取し、エタノールで洗い乾燥した。

これをキノリン(120ml)に加え、さらに1-ブromo-3-ニトロベンゼン(25g)、ピリジン(36ml)を加えて 17 0 deg C で 12 時間攪拌した。

温かいうちに、氷を加えた濃塩酸に注いだ。

酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して 1-[(4-クロロフェニル)チオ]-3-ニトロベンゼン(26.3g)を結晶として得た。

mp. 56-58 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 7.30-7.53(6H,m), 8.00-8.06(2H,m).

【0446】

参考例 31

1-[(4-クロロフェニル)チオ]-3-ニトロベンゼン(26.1g)のエタノール溶液(160ml)に酢酸(160ml)を加え、80 deg C で加熱した。

還元鉄(16.5g)を少しずつ加え、80 deg C で 1 時間加熱した。

不溶物を濾去し、ろ液を濃縮した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、さらに不溶物を濾去した。

ろ液を分液し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)に付した。

It concentrated, recrystallization did residue from hexane-ethylacetate and 5-chloro-2- it acquired (phenylthio) aniline (18.4 g ) as crystal .

mp.65-66deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 4.35 (2 H, brs ), 6.69 - 6.78 (2 H, m ), 7.03 - 7.29 (5 H, m ), 7.37 (1 H, d, J=8.0Hz ).

[0445]

Reference Example 30

4-chlorobenzene thiol 16 hour heating and refluxing it made ethanol solution (130 ml ) of (19.1 g ) including the copper (I) oxide (9.5 g ).

It filtered solid , washed dried with ethanol and.

12 hours it agitated with 170 deg C this in addition to quinoline (120 ml ),furthermore 1-bromo-3- nitrobenzene (25 g ), including pyridine (36 ml ).

While being warm, you poured to concentrated hydrochloric acid which adds ice .

separating it did including ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, 1 - [ (4-chlorophenyl ) thio ] - 3 -nitrobenzene it acquired (26.3 g ) as crystal .

mp.56-58deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 7.30 - 7.53 (6 H, m ), 8.00 - 8.06 (2 H, m ).

[0446]

Reference Example 31

1 - [ (4-chlorophenyl ) thio ] - 3 -nitrobenzene it heated to ethanol solution (160 ml ) of (26.1 g ) with 80 deg C including acetic acid (160 ml ).

It added reduced iron (16.5 g ) little by little, 1 hour heated with 80 deg C.

insoluble matter was filtered, filtrate was concentrated.

Including saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution and ethylacetate , furthermore insoluble matter was filtered.

separating it did filtrate , with water one time washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =4 : 1 ).

濃縮し、残さをヘキサン-イソプロピルエーテルから再結晶して 3-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(5.1g)を結晶として得た。

母液からさらに 2 番晶を得た(4.7g)。

mp. 61-62 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 3.67(2H,brs), 6.57 (1H,ddd,J=1.0Hz,2.6Hz,8.0Hz),6.64(1H,t,J=2.0Hz), 6.70-6.75(1H,m), 7.10(1H,t,J=8.0Hz), 7.26 (4H,s).

【0447】

参考例 32

4-[(2-ニトロフェニル)チオ]フェノール(5.0g)、エタノール(85ml)、水(15ml)、還元鉄(6.7g)、塩化カルシウム(1.1g)を混ぜて 3 時間加熱還流した。

セライト濾過し、ろ液を濃縮した。

酢酸エチルを加えて水で 1 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをジイソプロピルエーテルから再結晶して 4-[(2-アミノフェニル)チオ]フェノール(3.21 g)を結晶として得た。

mp. 124-125 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 4.27(2H,brs), 5.02 (1H,brs), 6.65-6.78(4H,m), 7.02-7.08(2H,m), 7.15-7.23(1H,m), 7.40(1H,dd,J=1.8Hz,7.6Hz).

【0448】

参考例 33

(4-ニトロフェニル)メタノール(4.7g)とトリエチルアミン(5.2ml)のテトラヒドロフラン溶液(100ml)に 0 deg C でメタンスルホニルクロリド(2.6ml)を滴下した。

0 deg C で 20 分攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、4-ニトロベンジル メタンスルホネート(7.0g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 3.07(3H,s), 5.34(2 H,s), 7.57-7.64(2H,m), 8.24-8.30(2H,m).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -isopropyl ether and 3 - itacquired [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (5.1 g ) as crystal .

Furthermore second crystal was acquired from mother liquor (4.7 g ).

mp.61-62deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 3.67 (2 H, brs ), 6.57 (1 H, ddd, J=1.0Hz , 2.6Hz , 8.0Hz ). 6.64 (1 H, t, J=2.0Hz ) 6.70 - 6.75 (1 H, m ), 7.10 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.26(4 H, s ).

[0447]

Reference Example 32

4 - [ (2 -nitrophenyl ) thio ] phenol (5.0 g ), ethanol (85 ml ), water (15 ml ), reduced iron (6.7 g ), mixing calcium chloride (1.1 g ), 3 hours heating and refluxing it did.

celite filtration it did, concentrated filtrate .

With water one time you washed with one time , saturated saline including the ethylacetate , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, recrystallization did residue from diisopropyl ether and 4 - itacquired [ (2 -amino phenyl ) thio ] phenol (3.21 g ) as crystal .

mp.124-125deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 4.27 (2 H, brs ), 5.02 (1 H, brs ), 6.65 - 6.78 (4 H, m ), 7.02 - 7.08 (2 H, m ), 7.15 -7.23 (1 H, m ), 7.40 (1 H, dd, J=1.8Hz , 7.6Hz ).

[0448]

Reference Example 33

(4 -nitrophenyl ) methanol (4.7 g ) with in tetrahydrofuran solution (100 ml ) of triethylamine (5.2 ml ) methane sulfonyl chloride (2.6 ml ) wasdripped with 0 deg C.

20 minutes it agitated with 0 deg C.

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 4 -nitrobenzyl methane sulfonate it acquired (7.0 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 3.07 (3 H, s ), 5.34 (2 H, s ), 7.57 - 7.64 (2 H, m ), 8.24 - 8.30 (2 H, m ).

[0449]

## 参考例 34

水素化ナトリウム(油性、60%、1.4g)をヘキサンで洗い、テトラヒドロフラン(100ml)に懸濁させた。

0 deg C で 3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール(6.8g)を加え、室温で 30 分攪拌した。

0 deg C で 4-ニトロベンジルメタンスルホネート(7.0g)を加え、室温で 4 時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルを加えて水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、エタノール(85ml)、水(15ml)、還元鉄(10g)、塩化カルシウム(1.7g)を加えて 2 時間加熱還流した。

セライト濾過し、ろ液を濃縮した。

酢酸エチルを加えて水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをジエチルエーテルで洗って 4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]アニリン(1.86g)を結晶として得た。

mp. 129-131 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 3.60(2H, brs), 5.27(2H, s), 6.59(2H, d, J=8.8Hz), 6.63(1H, s), 6.92(2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.45(8H, m), 7.87(2H, dd, J=1.2Hz, 8.2Hz).

[0450]

## 参考例 35

t-ブチル 4-[(5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセチル]-1-ピペラジンカルボキシレート(4.13g)を酢酸エチル(20ml)にとかし、4N 塩酸(酢酸エチル溶液、20ml)を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。

析出した結晶を濾取して N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(3.93g)を無色結晶として得た。

mp. 156-158 deg C

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Cl·3HCl·3H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Cl\*3HCl\*3H<sub>2</sub>O doing

[0449]

## Reference Example 34

You washed sodium hydride (oily, 60%, 1.4 g) with hexane, suspension did in the tetrahydrofuran (100 ml).

With 0 deg C 30 minutes it agitated with room temperature 3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole including (6.8 g).

With 0 deg C 4 hours it agitated with room temperature 4 -nitrobenzyl methane sulfonate including the(7.0 g).

It concentrated, with water one time it washed with thrice, saturated saline including ethylacetate, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, 2 hours heating and refluxing it did ethanol (85 ml), water (15 ml), reduced iron (10 g), including calcium chloride (1.7 g).

celite filtration it did, concentrated filtrate.

With water one time you washed with thrice, saturated saline including the ethylacetate, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, washed residue with diethyl ether and 4 - it acquired[ (3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole -1- yl ) methyl ] aniline (1.86 g) as crystal.

mp.129-131deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 3.60 (2 H, brs ), 5.27 (2 H, s ), 6.59 (2 H, d, J=8.8Hz ), 6.63 (1 H, s ), 6.92 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.30 - 7.45(8 H, m ), 7.87 (2 H, dd, J=1.2Hz, 8.2Hz ).

[0450]

## Reference Example 35

t-butyl 4- [ (5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetyl ] - 1 -piperazine carboxylate it melted (4.13 g) in ethylacetate (20 ml), dripped 4 Nhydrochloric acid (ethylacetate solution, 20ml), 1 hour agitated with room temperature.

Filtering crystal which it precipitated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperaziny ) ethyl ]- 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (3.93 g) as colorless crystal.

mp.156-158deg C

Calcd. C,47.57; H,5.83; N,12.80; Cl,21.60.

Found C,47.58; H,5.94; N,13.10; Cl,21.62.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz) δ 1.80-1.96(1H, m), 2.04-2.16(1H,m), 2.52(3H,s), 2.96-3.24(5 H,m), 3.52-3.82(6H,m), 4.76(2H,brs), 6.30(1H, dd,J=1.8Hz,7.8Hz), 6.48(1H,t,J=2.1Hz), 6.61(1 H,d,J=9.9Hz), 6.95-6.98(1H,m), 7.04(1H,t,J=2.1 Hz), 7.15-7.20(2H,m), 7.41(1H,t,J=8.1Hz), 8.0 3(1H,s), 9.62(1H,brs).

【0451】

#### 参考例 36

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6 H)-オン(1.0g)のメタノール溶液(20ml)に水素化ホウ素ナトリウム(0.35g)を加え、室温で 30 分攪拌した。

濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗って 2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.86g)を無色結晶として得た。

mp. 159-160 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.78-1.89(1H,m), 2.01-2.09(1H,m), 2.44(3H,s), 3.38-3.46(1H,m), 3.56-3.64(1H,m), 4.78(1H,t,J=3.6Hz), 5.75(1 H,brs), 7.96(1H,s).

【0452】

#### 参考例 37

2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(0.80g)のトルエン溶液(20ml)にジフェニルホスホリルアジド(1.24ml)と 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.86ml)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

水を加えて 5 分間攪拌した後、酢酸エチルを加えて分液した。

水層に食塩を加えて飽和とし、さらに酢酸エチルで 2 回抽出した。

有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 5-アジド-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(0.37g)を無色結晶として得た。

Calcd.C, 47.57;H, 5.83;N, 12.80;Cl, 21.60.

FoundC, 47.58;H, 5.94;N, 13.10;Cl, 21.62.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>, 300MHz );de 1.80 - 1.96 (1 H, m ), 2.04 - 2.16 (1 H, m ), 2.52 (3 H, s ), 2.96 - 3.24 (5 H, m ), 3.52 - 3.82 (6 H, m ), 4.76 (2 H, brs ), 6.30 (1 H, dd, J=1.8Hz , 7.8Hz ), 6.48 (1 H, t, J=2.1Hz ), 6.61 (1 H, d, J=9.9Hz ), 6.95 - 6.98 (1 H, m ), 7.04 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.15 - 7.20 (2 H, m ), 7.41 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.03 (1 H, s ), 9.62 (1 H, brs ).

【0451】

#### Reference Example 36

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on in methanol solution (20 ml ) of (1.0 g ) 30 minutesit agitated with room temperature including sodium borohydride \* (0.35 g ).

It concentrated, residue attached on [shirikagerukuromatografii ] (From only basic , ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, washed residue with isopropyl ether and 2 - [mechiruu ] 5, 6, 7and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ol (0.86 g ) as colorless crystal .

mp.159-160deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.78 - 1.89 (1 H, m ), 2.01 - 2.09 (1 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.38 - 3.46 (1 H, m ), 3.56 - 3.64 (1 H, m ), 4.78 (1 H, t, J=3.6Hz ), 5.75 (1 H, brs ), 7.96 (1 H, s ).

【0452】

#### Reference Example 37

2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido in toluene solution (20 ml ) of [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ol (0.80 g ) 1 hour it agitated with room temperature diphenyl phosphoryl azide azido (1.24 ml ) with 1 and 8 -diazabicyclo [5.4 . 0] - 7 -undecene including the(0.86 ml ).

Including water separating it did 5 min after agitating,including ethylacetate .

It made saturated in water layer including salt , furthermore the twice extracted with ethylacetate .

It adjusted organic layer , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (Only basic , ethylacetate ), concentrated, recrystallization did residue from ethylacetate -hexane and 5 -azido -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine (0.37 g ) as colorless crystal .



母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみから酢酸エチル:エタノール=5:1)に付し、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗ってさらに 5-アジド-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(0.12g)を無色結晶として得た。

mp. 122-123 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.86-1.97(1H, m), 2.00-2.08(1H, m), 2.49(3H, s), 3.42-3.58(2H, m), 4.12(1H, t, J=3.6Hz), 5.81(1H, brs), 8.06(1H, s).

#### 【0453】

##### 参考例 38

水素化リチウムアルミニウム(0.24g)のテトラヒドロフラン(10ml)懸濁液に 0 deg C で 5-アジド-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(0.40g)を加え、0 deg C で 1 時間撹拌した。

0 deg C で 1N 水酸化ナトリウム水溶液を発泡がおさまるまで加え、5 分間撹拌した。

セライトを通じてろ過した。

一方、セライト上の残渣はメタノールで洗い、洗液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、先のろ液と混ぜ、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみから酢酸エチル:エタノール=5:1)に付し、濃縮して 2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.14g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.6-2.0(2H, m), 2.45(3H, s), 3.4-3.5(1H, m), 3.5-3.6(1H, m), 4.02(1H, brs), 5.89(1H, brs), 8.07(1H, s).

#### 【0454】

##### 参考例 39

エチル (2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.50g)のエタノール溶液(10ml)に水素化ホウ素ナトリウム(0.11g)を加え、室温で 2 時間撹拌した。

濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、エチル (5-ヒドロキシ-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.49g)を油状物として得た。

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (From only ethylacetate ethylacetate :ethanol =5:1), concentrated mother liquor, washed residue with isopropyl ether and furthermore 5-azido-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine (0.12 g) as colorless crystal.

mp. 122-123deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.86 - 1.97 (1 H, m), 2.00 - 2.08 (1 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.42 - 3.58 (2 H, m), 4.12 (1 H, t, J=3.6Hz), 5.81 (1 H, brs), 8.06 (1 H, s).

#### [0453]

##### Reference Example 38

In tetrahydrofuran (10 ml) suspension of lithium aluminum hydride Niu \* (0.24 g) with 0 deg C 1 hour itagitated with 0 deg C 5-azido-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido including [2 and 3 -d] pyrimidine (0.40 g).

Until foaming is settled, it added 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid with 0 deg C, 5 min agitated.

It filtered via celite.

On one hand, you washed residue on celite with methanol, concentrated washing liquid, melted in ethylacetate, mixed with filtrate ahead, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (From only basic, ethylacetate ethylacetate :ethanol =5:1), concentrated and 2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (0.14 g) as amorphous.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.6 - 2.0 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.4 - 3.5 (1 H, m), 3.5 - 3.6 (1 H, m), 4.02(1 H, brs), 5.89 (1 H, brs), 8.07 (1 H, s).

#### [0454]

##### Reference Example 39

In ethanol solution (10 ml) of ethyl (2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) acetate (0.50 g) 2 hours it agitated with the room temperature including sodium borohydride \* (0.11 g).

It concentrated, residue attached on [shirikagerukuromatogurafii] (basic, ethylacetate :ethanol =10:1).

It concentrated, it acquired ethyl (5-hydroxy-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) acetate (0.49 g) as oil.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.28(3H,t,J=7.2Hz), 1.87-1.98(1H,m), 2.00-2.07(1H,m), 2.41(3H,s), 3.29-3.36(1H,m), 3.66-3.75(1H,m), 4.20(2H,q,J=7.2Hz), 4.38(2H,s), 4.71-4.73(1H,m), 7.88(1H,s).

【0455】

#### 参考例 40

エチル (5-ヒドロキシ-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.49g)のトルエン溶液(10ml)にジフェニルホスホリルアジド(0.50ml)と 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.34ml)を加え、室温で 12 時間撹拌した。

水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗ってエチル (5-アジド-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.30g)を無色結晶として得た。

mp. 104-105 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.28(3H,t,J=7.4Hz), 2.00-2.78(2H,m), 2.47(3H,s), 3.29-3.40(1H,m), 3.61-3.74(1H,m), 4.21(2H,q,J=7.4Hz), 4.34(1H,d,J=17.2Hz), 4.45(1H,d,J=17.2Hz), 4.61(1H,t,J=4.0Hz), 8.04(1H,s).

【0456】

#### 参考例 41

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(1.8g)、トリエチルアミン(4.2ml)を DMF(25ml)に溶かし、氷冷下、塩化トシル(1.9g)を加え、室温で 1 時間撹拌した。

4-(プロピルアミノ)酪酸 t-ブチル(2.0g)の DMF(20ml)溶液を加え、室温で 3 時間撹拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-(5-エトキシカルボニル-2-メチルピリミジン-4-イル)-4-(プロピルアミノ)酪酸 t-ブチル(1.1g)を淡褐

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.28 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.87 - 1.98 (1 H, m), 2.00 - 2.07 (1 H, m), 2.41 (3 H, s), 3.29 - 3.36 (1 H, m), 3.66 - 3.75 (1 H, m), 4.20 (2 H, q, J=7.2Hz), 4.38 (2 H, s), 4.71 - 4.73 (1 H, m), 7.88 (1 H, s).

[0455]

#### Reference Example 40

In toluene solution (10 ml) of ethyl (5 -hydroxy -2- methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetate (0.49 g ) 12 hours it agitated with the room temperature diphenyl phosphoryl azide azido (0.50 ml ) with 1 and 8 -diazabicyclo [5.4 . 0] - 7 -undecene including (0.34 ml ).

separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (Only ethylacetate ), concentrated, washed residue with the isopropyl ether and it acquired ethyl (5 -azido -2- methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetate (0.30 g ) as colorless crystal .

mp.104-105deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.28 (3 H, t, J=7.4Hz), 2.00 - 2.78 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.29 - 3.40 (1 H, m), 3.61 - 3.74 (1 H, m), 4.21 (2 H, q, J=7.4Hz), 4.34 (1 H, d, J=17.2Hz), 4.45 (1 H, d, J=17.2Hz), 4.61 (1 H, t, J=4.0Hz), 8.04 (1 H, s).

[0456]

#### Reference Example 41

4 -hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (1.8 g ), it melted triethylamine (4.2 ml ) in DMF (25 ml ), 1 hour it agitated with room temperature including under ice cooling , tosyl chloride (1.9 g ).

4 - Including DMF (20 ml ) solution of (propyl amino ) butanoic acid t-butyl (2.0 g ), 3 hours it agitated with room temperature .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), N- (5 -ethoxy carbonyl -2- methyl pyrimidine -4- yl ) - 4 - itacquired (propyl amino )

色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.44 (9 H, s), 1.56-1.67 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m), 2.23 (2H, t, J= 7.4 Hz), 2.50 (3H, s), 3.35 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.54 (2H, t, J = 7.1Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.48 (1H, s).

【0457】

参考例 42

N-(5-エトキシカルボニル-2-メチルピリミジン-4-イル)-4-(プロピルアミノ)酪酸 t-ブチル(1.1g)をエタノール(25ml)に溶かし、カリウム t-ブトキシド(0.1g)を加え、50 deg C、2 時間加熱した。

溶媒を留去し、1N クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣に 6N 塩酸(10ml)を加え、100 deg C、1 時間加熱した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、2-メチル-9-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.3g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.64-1.74 (2H, m), 2.30-2.38 (2 H, m), 2.54 (3H, s), 2.74 (2H, t, J = 7.5 H z), 3.39 (2H, t, J= 6.5 Hz), 3.73-3.78 (2H, m), 8.58 (1H, s).

【0458】

参考例 43

2-エチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸エチル(20g)、トリエチルアミン(28ml)を DMF(80ml)に溶かし、氷冷下、塩化トシル(20g)を加え、室温で 3 時間攪拌した。

1-エチル-2-ピロリドン(15g)を 4N 水酸化ナトリウム水溶液(75ml)に加え、8 時間、還流した。

butanoic acid t-butyl (1.1 g ) as light brown oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>); de 0.85 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.37 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.44 (9 H, s ), 1.56 - 1.67 (2 H, m ), 1.85 - 1.93(2 H, m ), 2.23 (2 H, t, J=7.4Hz ), 2.50 (3 H, s ), 3.35 (2 H, t, J=7.5Hz ), 3.54 (2 H, t, J=7.1Hz ), 4.32 (2 H, q, J=7.1Hz ), 8.48 (1 H, s ).

[0457]

Reference Example 42

N- (5 -ethoxy carbonyl -2- methyl pyrimidine -4- yl ) - 4 - it melted (propyl amino ) butanoic acid t-butyl (1.1 g ) in ethanol (25 ml ), 50 deg C, 2 hours it heated including potassium t-butoxide (0.1 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including 1 Ncitric acid aqueous solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

100 deg C, 1 hour it heated to residue including 6 Nhydrochloric acid (10 ml ).

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), 2 -methyl -9-propyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired the[pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.3 g ) as colorless oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>); de 0.99 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.64 - 1.74 (2 H, m ), 2.30 - 2.38 (2 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 2.74(2 H, t, J=7.5Hz ), 3.39 (2 H, t, J=6.5Hz ), 3.73 - 3.78 (2 H, m ), 8.58 (1 H, s ).

[0458]

Reference Example 43

2 -ethyl -4- hydroxypyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (20 g ), it melted triethylamine (28 ml ) in DMF (80 ml ), 3 hours itagitated with room temperature including under ice cooling , tosyl chloride (20 g ).

1 -ethyl -2- pyrrolidone (15 g ) in addition to 4 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (75 ml ), 8 -hour , reflux it did.

溶媒を留去、残渣を DMF(100ml)に懸濁し、先の反応液中に氷冷下加えた。

室温、3 時間攪拌後、溶媒を留去した。

水を加え、酢酸エチルで洗浄後、1N クエン酸水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣を DMF(250ml)に溶かし、炭酸カリウム(28 g)、ヨウ化エチル(11ml)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、N-(5-エトキシカルボニル-2-エチルピリミジン-4-イル)-4-(エチルアミノ)酪酸エチル(21g)を淡褐色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14-1.47 (12 H, m), 1.63-2.05 (2H, m), 2.33 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.78 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.45 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.57 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.09-4.17 (2H, m), 4.33 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.51 (1H, s).

【0459】

参考例 44

N-(5-エトキシカルボニル-2-エチルピリミジン-4-イル)-4-(エチルアミノ)酪酸エチル(21g)を DMF (200ml)に溶かし、カリウム t-ブトキシド(8.5g)を加え、80 deg C、2 時間加熱した。

溶媒を留去し、1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡褐色オイル(12g)を得た。

オイル(2g)に 6N 塩酸(10ml)を加え、100 deg C、1 時間加熱した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル

It removed solvent , suspension did residue in DMF (100 ml ),under ice cooling added in reaction mixture ahead.

After room temperature , 3 hours agitating, solvent was removed.

Including water, after washing, it neutralized with ethylacetate making use of 1 Ncitric acid aqueous solution , extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It melted residue in DMF (250 ml ), overnight it agitated with the room temperature potassium carbonate (28 g ), including ethyl iodide (11 ml ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , N- (5 -ethoxy carbonyl -2- ethyl pyrimidine -4- yl ) - 4 - it acquired (ethylamino ) ethyl butyrate (21 g )as light brown oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14 - 1.47 (12 H, m ), 1.63 - 2.05 (2 H, m ), 2.33 (2 H, t, J=7.5Hz ), 2.78 (2 H, q, J=7.6Hz ), 3.45(2 H, q, J=7.0Hz ), 3.57 (2 H, t, J=7.5Hz ), 4.09 - 4.17 (2 H, m ), 4.33 (2 H, q, J=7.2Hz ), 8.51 (1 H, s ).

【0459】

Reference Example 44

N- (5 -ethoxy carbonyl -2- ethyl pyrimidine -4- yl ) - 4 - it melted (ethylamino ) ethyl butyrate (21 g ) in DMF (200 ml ), 80 deg C, 2 hours it heated including potassium t-butoxide (8.5 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including 1 Nhydrochloric acid .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), light brown oyl (12 g ) wasacquired.

100 deg C, 1 hour it heated to oyl (2 g ) including 6 Nhydrochloric acid (10 ml ).

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted

で抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(1.4g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.34 (6H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 2.72-2.85 (4H, m), 3.38 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.86 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.61 (1H, s).

【0460】

参考例 45

2-エチル-4-ヒドロキシ-ピリミジン-5-カルボン酸エチル(5.1g)、トリエチルアミン(9ml)をDMF(80ml)に溶かし、氷冷下、塩化トシル(5.2g)を加え、室温で3時間攪拌した。

4-(シクロプロピルアミノ)酪酸 t-ブチル(5.4g)の THF(30ml)溶液、炭酸カリウム(9g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をDMF(75ml)に溶かし、カリウム t-ブトキシド(3.5g)を加え、80 deg C、2時間加熱した。

溶媒を留去し、1N クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色オイル(4.6g)を得た。

オイル(2.3g)に 6N 塩酸(10ml)を加え、100 deg C、1時間加熱した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、9-シクロプロピル-2-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(1.4g)を褐色オイルとして得た。

with ethylacetate .

After washing, it dried organic layer with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, removed solvent, 2 and 9-diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired [pirimido ][4 and 5 -b ] azepine -5-on (1.4 g) as pale yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 - 1.34 (6 H, m), 2.29 - 2.38 (2 H, m), 2.72 - 2.85 (4 H, m), 3.38 (2 H, t, J=6.3Hz), 3.86 (2 H, q, J=7.2Hz), 8.61 (1 H, s).

[0460]

Reference Example 45

2-ethyl -4- hydroxy -pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (5.1 g), it melted triethylamine (9 ml) in DMF (80 ml), 3 hours itagitated with room temperature including under ice cooling, tosyl chloride (5.2 g).

4 - Including THF (30 ml) solution, potassium carbonate (9 g) of (cyclopropyl amino) butanoic acid t-butyl (5.4 g), overnight itagitated with room temperature .

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

It melted residue in DMF (75 ml), 80 deg C, 2 hours it heated including the potassium t-butoxide (3.5 g).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including 1 Ncitric acid aqueous solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), pale yellow oyl (4.6 g) wasacquired.

100 deg C, 1 hour it heated to oyl (2.3 g) including 6 Nhydrochloric acid (10 ml).

Including sodium bicarbonate water solution, it extracted with ethylacetate .

After washing, it dried organic layer with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, removed solvent, 9 -cyclopropyl -2- ethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (1.4 g) as brown oyl .

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.73-0.79 (2H, m), 0.92-1.01 (2H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.15-2.29 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.82-3.00(3H, m), 3.50 (2H, t, J = 6.6 Hz), 8.66 (1H, s).

【0461】

#### 参考例 46

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(490ml)、エタノール(200ml)中に、氷冷下、エトキシアミジン塩酸塩(85g)を加えた。

ついで、エトキシメチレンマロン酸ジエチル(147g)を滴下した。

室温で1時間攪拌後、6時間還流した。

溶媒を留去し、析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗った。

得られた結晶を水に懸濁し、酢酸を用いて中和した。

結晶をろ取、水洗し、2-エトキシ-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸エチル(142g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.40 (1H, s).

【0462】

#### 参考例 47

2-エトキシ-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸エチル(3.2g)、トリエチルアミン(5.2ml)をDMF(50ml)に溶かし、氷冷下、塩化トシル(3.0g)を加え、室温で2時間攪拌した。

4-(シクロプロピルアミノ)酪酸 t-ブチル(3.0g)の THF(15ml)溶液、炭酸カリウム(6.2g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をDMF(50ml)に溶かし、カリウム t-ブトキシド(2.0g)を加え、80 deg C、2時間加熱した。

溶媒を留去し、1N クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 0.73 - 0.79 (2 H, m), 0.92 - 1.01 (2 H, m), 1.34 (3 H, t, J=7.5Hz), 2.15 - 2.29 (2 H, m), 2.67 (2 H, t, J=7.3Hz), 2.82 - 3.00 (3 H, m), 3.50 (2 H, t, J=6.6Hz), 8.66 (1 H, s).

【0461】

#### Reference Example 46

20% sodium ethoxide ethanol solution (490 ml), in ethanol (200 ml), under ice cooling, ethoxy amidine acetate (85 g) was added.

Next, [etokishimechirenmaron] acid diethyl (147 g) was dripped.

1 hour agitation later, 6 hours reflux it did with room temperature.

It removed solvent, it filtered crystal which was precipitated, washed with diethyl ether.

Suspension it did crystal which it acquires in water, it neutralized making use of acetic acid.

It filtered crystal, water wash did, 2-ethoxy-4-hydroxypyrimidine-5-carboxylic acid ethyl it acquired (142 g) as colorless crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); de 1.24 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.30 (3 H, t, J=7.1Hz), 4.19 (2 H, q, J=7.1Hz), 4.42 (2 H, q, J=7.1Hz), 8.40 (1 H, s).

【0462】

#### Reference Example 47

2-ethoxy-4-hydroxypyrimidine-5-carboxylic acid ethyl (3.2 g), it melted triethylamine (5.2 ml) in DMF (50 ml), 2 hours itagitated with room temperature including under ice cooling, tosyl chloride (3.0 g).

4- Including THF (15 ml) solution, potassium carbonate (6.2 g) of (cyclopropyl amino) butanoic acid t-butyl (3.0 g), overnight itagitated with room temperature.

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

It melted residue in DMF (50 ml), 80 deg C, 2 hours it heated including the potassium t-butoxide (2.0 g).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including 1 Ncitric acid aqueous solution.

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイル(3.7g)を得た。

オイル(1.6g)に 3N 塩酸(100ml)を加え、80 deg C、40 分間加熱した。

氷冷下、炭酸カリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、9-シクロプロピル-2-エトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.9g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.73-0.78 (2H, m), 0.93-0.99 (2H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.14-2.23 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.94-2.98(1H, m), 3.52 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.61 (1H, s).

【0463】

参考例 48

トリフルオロアセトアミジン(25g)、エトキシメチレンマロン酸ジエチル(48g)のエタノール(200ml)溶液に 20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(76 ml)を滴下し、6 時間還流した。

溶媒を留去し、1N 塩酸を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、4-ヒドロキシピリミジン-2-トリフルオロメチル-5-カルボン酸エチル(16g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49(3H,t,J=7.2Hz), 4.56(2H,q,J=7.2Hz), 9.17(1H,s), 11.95(1H,br).

【0464】

参考例 49

4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(16g)をジクロロメタン(130ml)に

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), yellow oyl (3.7 g) wasacquired.

80 deg C, 40min it heated to oyl (1.6 g) including 3 Nhydrochloric acid (100 ml).

Including under ice cooling, potassium carbonate, it extracted with ethylacetate.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate.

It removed solvent, 9 -cyclopropyl -2- ethoxy -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired [pirimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.9 g) as the pale yellow crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 0.73 - 0.78 (2 H, m), 0.93 - 0.99 (2 H, m), 1.43 (3 H, t, J=7.1Hz), 2.14 - 2.23 (2 H, m),2.64 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.94 - 2.98 (1 H, m), 3.52 (2 H, t, J=6.6Hz), 4.46 (2 H, q, J=7.1Hz), 8.61 (1 H, s).

【0463】

Reference Example 48

trifluoro acetamidine (25 g), it dripped 20% sodium ethoxide ethanol solution (76 ml) to ethanol (200 ml) solution of [etokishimechirenmaron] acid diethyl (48 g), 6 hours reflux did.

It removed after neutralizing, it extracted solvent, with ethylacetate making use of 1 Nhydrochloric acid.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), 4 -hydroxypyrimidine -2- trifluoromethyl -5-carboxylic acid ethyl it acquired the(16 g) as colorless crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.49 (3 H, t, J=7.2Hz), 4.56 (2 H, q, J=7.2Hz), 9.17 (1 H, s), 11.95 (1 H, br).

【0464】

Reference Example 49

4 -hydroxy -2- trifluoromethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl it melted (16 g) in dichloromethane (130 ml), overnight

溶かし、氷冷下、塩化オキサリル(18ml)、DMF(触媒量)を加え、室温で一晩撹拌した。

溶媒を留去後、残渣をジクロロメタンに溶かし、水洗、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、4-クロロ-2-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(18g)を淡赤色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.51 (2H, q, J = 7.2Hz), 9.25 (1H, d, J = 0.6 Hz).

【0465】

#### 参考例 50

4-アミノメチル-1-t-ブトキシカルボニルピペリジン(18g)、トリエチルアミン(12ml)をエタノール(100ml)に溶かし、アクリル酸エチル(9.2ml)を加えた。

室温で 5.5 時間撹拌し、溶媒を留去した。

水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、3-アミノ-N-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)プロピオン酸エチル(24g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.20 (2H, m), 1.26 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.45 (9H, s), 1.46-1.72 (3H, m), 2.47-2.53 (4H, m), 2.53-2.74 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.06-4.16 (2H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz).

【0466】

#### 参考例 51

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(8g)、トリエチルアミン(12ml)をDMF(125ml)に溶かし、氷冷下、塩化トシル(8.8g)を加えた。

室温で 1 時間撹拌後、炭酸カリウム(15g)、3-アミノ-N-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)プロピオン酸エチル(13.8g)の DMF(25ml)溶液を加え、室温で 1 時間撹拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

it agitated with room temperature under ice cooling, oxalyl chloride (18 ml), including DMF (catalyst amount).

solvent after removing, it melted residue in dichloromethane, it dried making use of water wash, anhydrous magnesium sulfate.

It removed solvent, 4-chloro-2-trifluoromethyl pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl it acquired (18 g) as light red color oil.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (3 H, t, J=7.2Hz), 4.51 (2 H, q, J=7.2Hz), 9.25 (1 H, d, J=0.6Hz).

【0465】

#### Reference Example 50

4-aminomethyl-1-t-butoxycarbonyl piperidine (18 g), triethylamine (12 ml) was melted in ethanol (100 ml), ethyl acrylate (9.2 ml) was added.

5.5 hours it agitated with room temperature, removed solvent.

Including water, it extracted with ethylacetate.

After washing, it dried organic layer with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, removed solvent, 3-amino-N-(1-t-butoxycarbonyl piperidine-4-yl methyl) ethyl propionate (24 g) as pale yellow oil.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 - 1.20 (2 H, m), 1.26 (2 H, t, J=7.2Hz), 1.45 (9 H, s), 1.46 - 1.72 (3 H, m), 2.47 - 2.53 (4 H, m), 2.53 - 2.74 (2 H, m), 2.86 (2 H, t, J=6.5Hz), 4.06 - 4.16 (2 H, m), 4.14 (2 H, q, J=7.2Hz).

【0466】

#### Reference Example 51

4-hydroxy-2-methyl pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl (8 g), triethylamine (12 ml) was melted in DMF (125 ml), under ice cooling, tosyl chloride (8.8 g) was added.

With room temperature 1 hour it agitated with room temperature 1 hour agitation later, potassium carbonate (15 g), 3-amino-N-(1-t-butoxycarbonyl piperidine-4-yl methyl) ethyl propionate (13.8 g).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.



残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、黄色オイル(16.5g)を得た。

エタノール(200ml)に溶かし、水素化ナトリウム(60%、1.45g)を氷冷下、加え、1時間還流した。

溶媒を留去し、1N クエン酸水溶液を加え、酢酸エチル-THF で抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、黄色結晶(11.9g)を得た。

結晶(3g)に6N 塩酸(10ml)を加え、100 deg C、40分間加熱し、溶媒を留去した。

残渣をエタノール(200ml)に溶かし、トリエチルアミン(30ml)、二炭酸ジ-*t*-ブチル(1.8g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、8-(*N*-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-5-オン(1.4g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.35 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.62-1.69 (2H, m), 1.88-2.04 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.66-2.78 (4H, m), 3.58-3.65 (4H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 8.70 (1H, s).

[0467]

参考例 52

4-アミノ-1-エトキシカルボニルピペリジン(8.6g)をエタノール(50ml)に溶かし、アクリル酸エチル(5.5ml)を滴下し、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、3-アミノ-*N*-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオン酸エチル(13g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.33 (8H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 2.50 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.60-2.67 (1H, m), 2.82-2.88 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.08-4.18 (6H, m).

[0468]

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), yellow oyl (16.5 g) wasacquired.

It melted in ethanol (200 ml), under ice cooling, added sodium hydride (60% and 1.45 g), 1 hour reflux did.

It removed solvent, it extracted with ethylacetate -THF including 1 Ncitric acid aqueous solution.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed, yellow crystal (11.9 g) was acquired.

100 deg C, 40min it heated to crystal (3 g) including 6 Nhydrochloric acid (10 ml), removed the solvent.

It melted residue in ethanol (200 ml), overnight it agitated with the room temperature triethylamine (30 ml), including carbon dioxide di-*t*-butyl (1.8 g).

It removed solvent, extracted with ethylacetate.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent :ethylacetate /hexane), 8 - (*N*- *t*-butoxycarbonyl jp11 piperidine -4- yl methyl) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (1.4 g) as yellow crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.15 - 1.35 (2 H, m), 1.47 (9 H, s), 1.62 - 1.69 (2 H, m), 1.88 - 2.04 (1 H, m), 2.54 (3 H, s), 2.66 - 2.78 (4 H, m), 3.58 - 3.65 (4 H, m), 4.11 - 4.14 (2 H, m), 8.70 (1 H, s).

[0467]

Reference Example 52

4 -amino -1- ethoxy carbonyl piperidine it melted (8.6 g) in ethanol (50 ml), dripped ethyl acrylate (5.5 ml), the overnight agitated with room temperature.

It removed solvent, 3 -amino -*N*- it acquired (1 -ethoxy carbonyl piperidine -4- yl) ethyl propionate (13 g) as the yellow oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.20 - 1.33 (8 H, m), 1.83 - 1.87 (2 H, m), 2.50 (2 H, t, J=6.5Hz), 2.60 - 2.67 (1 H, m), 2.82 - 2.88 (2 H, m), 2.91 (2 H, t, J=6.5Hz), 4.08 - 4.18 (6 H, m).

[0468]

## 参考例 53

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(9.1g)、トリエチルアミン(21ml)を THF(500ml)に懸濁し、氷冷下、塩化メタンスルホニル(3.9 ml)を滴下した。

1.5 時間攪拌後、氷冷下、3-アミノ-N-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオン酸エチル(8.6g)の THF(20ml)溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色オイルを得た。

エタノール(200ml)に溶かし、氷冷下、水素化ナトリウム(60%、1.2g)を加え、30 分間還流した。

溶媒を留去し、1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、黄色結晶(8.5g)を得た。

6N 塩酸(50ml)を加え、100 deg C、2.5 時間加熱した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去し、8-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(3.4g)を無色結晶として得た。

水層の溶媒を留去し、エタノールを加え不溶物をろ去した。

ろ液の溶媒を留去し、残渣をエタノール(50ml)に溶かした。

トリエチルアミン(4.5ml)、二炭酸ジ-t-ブチル(3.6 g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

## Reference Example 53

4 -hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (9.1 g ), triethylamine (21 ml ) suspension was done in THF (500 ml ), the under ice cooling , chloride methane sulfonyl (3.9 ml ) was dripped.

1.5 After hours agitating, it dripped THF (20 ml ) solution of under ice cooling , 3- amino -N- (1 -ethoxy carbonyl piperidine -4- yl ) ethyl propionate (8.6 g ), overnight agitated with room temperature .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatografii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), pale yellow oyl was acquired.

It melted in ethanol (200 ml ), 30 min reflux it did including under ice cooling , sodium hydride (60% and 1.2 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including 1 Nhydrochloric acid .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed, yellow crystal (8.5 g ) was acquired.

Including 6 Nhydrochloric acid (50 ml ), 100 deg C, 2.5 hours it heated.

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , 8 - (1 -ethoxy carbonyl -4- bipyridinyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (3.4 g ) as colorless crystal .

solvent of water layer was removed, insoluble matter removal by filtration was done including ethanol .

solvent of filtrate was removed, residue was melted in ethanol (50 ml ).

triethylamine (4.5 ml ), including carbon dioxide di-t-butyl (3.6 g ), overnight it agitated with the room temperature .

It removed solvent , extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、8-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-5-オン(2.9g)を無色結晶として得た。

8-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-5-オン: <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.63-1.75 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.94 (2H, br), 3.51 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.32 (2H, br), 5.07-5.18 (1H, m), 8.73 (1H, s). 8-(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-5-オン: <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 1.62-1.72 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.65(2H, t, J = 7.0 Hz), 2.89 (2 H, br), 3.52 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.27 (2H, br), 5.07-5.13 (1H, m), 8.73 (1H, s).

【0469】

参考例 54

1-ベンジル-4-(2-アミノエチル)ピペリジン(12g)をエタノール(100ml)に溶かし、アクリル酸エチル(6 ml)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、3-アミノ-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]プロピオン酸エチル(17g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22-1.34 (6H, m), 1.39-1.46 (2H, m), 1.62-1.65 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.50 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.84-2.89 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.21-7.31 (5H, m).

【0470】

参考例 55

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(10g)、トリエチルアミン(20ml)を DMF(150ml)に溶かし、氷冷下、塩化トシル(10.5g)を加えた。

室温で、1 時間攪拌後、氷冷下、3-アミノ-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]プロピオン酸エチル(17g)、炭酸カリウム(15g)を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

It refined residue making use of

[shirikagerukaramukuromatoguraffi] (elution solvent :ethylacetate /hexane), 8 - (1 -*t*-butoxycarbonyl \*\* 4 -bipyridinyl) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (2.9 g) as colorless crystal.

8 - (1 -ethoxy carbonyl -4- bipyridinyl) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on :<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.28 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.63 - 1.75 (4 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.65 (2 H, t, J=7.1Hz), 2.94 (2 H, br), 3.51 (2 H, t, J=7.1Hz), 4.16 (2 H, q, J=7.2Hz), 4.32 (2 H, br), 5.07 - 5.18 (1 H, m), 8.73 (1 H, s). 8 - (1 -*t*-butoxycarbonyl \*\* 4 -bipyridinyl) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on :<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.48 (9 H, s), 1.62 - 1.72 (4 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.65 (2 H, t, J=7.0Hz), 2.89 (2 H, br), 3.52 (2 H, t, J=7.0Hz), 4.27 (2 H, br), 5.07 - 5.13 (1 H, m), 8.73 (1 H, s).

【0469】

Reference Example 54

1 -benzyl -4- it melted (2 -aminoethyl) piperidine (12 g) in ethanol (100 ml), overnight itagitated with room temperature including ethyl acrylate (6 ml).

It removed solvent, 3 -amino -N- it acquired [2 - (1 -benzyl piperidine -4- yl) ethyl] ethyl propionate (17 g) as the yellow oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.22 - 1.34 (6 H, m), 1.39 - 1.46 (2 H, m), 1.62 - 1.65 (2 H, m), 1.89 - 1.96 (2 H, m), 2.50 (2 H, t, J=6.5Hz), 2.62 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.84 - 2.89 (2 H, m), 3.48 (2 H, s), 4.14 (2 H, q, J=7.2Hz), 7.21 - 7.31 (5 H, m).

【0470】

Reference Example 55

4 -hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (10 g), triethylamine (20 ml) was melted in DMF (150 ml), under ice cooling, tosyl chloride (10.5 g) was added.

With room temperature, overnight it agitated with room temperature 1 hour agitation later, under ice cooling, 3- amino -N- [2 - (1 -benzyl piperidine -4- yl) ethyl] ethyl propionate (17 g), including potassium carbonate (15 g).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including water.

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、黄色オイル(21g)を得た。

エタノール(150ml)に溶かし、氷冷下、水素化ナトリウム(60%、1.75g)を加え、1.5 時間還流した。

溶媒を留去し、1N クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、赤色オイル(20g)を得た。

6N 塩酸(50ml)を加え、100 deg C、1.5 時間加熱した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、8-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(13g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22-1.45 (2H, m), 1.50-1.78 (5H, m), 1.87-2.04 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.86-2.92 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.58 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.74 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.24-7.33 (5H, m), 8.68 (1H, s).

【0471】

参考例 56

8-エトキシカルボニルメチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.4g)、3-(3-カルバモイルフェノキシ)アニリン(0.9g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(25ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

溶媒を留去、残渣をメタノール(15ml)に溶かし、酢酸(0.4ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.17g)を加え、室温、3 時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatografii] (elution solvent: methanol /ethylacetate /triethylamine), yellow oil (21 g) was acquired.

It melted in ethanol (150 ml), 1.5 hours reflux it did including under ice cooling, sodium hydride (60% and 1.75 g).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including 1 Ncitric acid aqueous solution.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed, red color oil (20 g) was acquired.

Including 6 Nhydrochloric acid (50 ml), 100 deg C, 1.5 hours it heated.

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatografii] (elution solvent: methanol /ethylacetate /triethylamine), 8 - [2 - (1 -benzyl -4- bipyridinyl) ethyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (13 g) as yellow oil.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 - 1.45 (2 H, m), 1.50 - 1.78 (5 H, m), 1.87 - 2.04 (2 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.68 (2 H, t, J=7.1Hz), 2.86 - 2.92 (2 H, m), 3.48 (2 H, s), 3.58 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.74 (2 H, t, J=7.4Hz), 7.24 - 7.33 (5 H, m), 8.68 (1 H, s).

【0471】

Reference Example 56

overnight reflux it did 8 -ethoxy carbonyl methyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.4 g), 3 - (3 -carbamoil phenoxy) aniline (0.9 g), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (25 ml), making use of Dean-Stark trap.

It removed solvent, melted residue in methanol (15 ml), room temperature, 3 hours itagitated acetic acid (0.4 ml), including cyano tri hydro sodium borate (0.17 g).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including

え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)を用いて精製し、淡黄色アモルファス(0.56g)を得た。

メタノール(50ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え、2 時間還流した。

1N 塩酸(3ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を酢酸エチル-メタノールに溶かし、不溶物をろ去、ろ液の溶媒を留去し、5-[3-(3-カルバモイルフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]酢酸(0.5g)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.85-2.00 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.15-3.16 (1H, m), 3.44-3.47 (1H, m), 4.05 (1H, br), 4.18 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.37 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.59 (1H, br), 6.09-6.21 (2H, m), 6.39-6.41 (1H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 7.07-7.17 (2H, m), 7.39-7.49 (3H, m), 7.56-7.63(1H, m), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, br).

【0472】

参考例 57

8-エトキシカルボニルメチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.2g)、3-(3-アセチルアミノフェノキシ)アニリン(0.5g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて 2 日間還流した。

溶媒を留去、残渣をメタノール(25ml)に溶かし、酢酸(0.2ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.09g)を加え、室温、3 時間撹拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色アモルファス(0.25g)を得た。

sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :methanol /ethylacetate /triethylamine ), pale yellow amorphous (0.56 g ) wasacquired.

It melted in methanol (50 ml ), 2 hours reflux it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (3 ml ).

Including 1 Nhydrochloric acid (3 ml ), solvent was removed.

It melted residue in ethylacetate -methanol , insoluble matter removed 5 - [3 - (3 -carbamoyl phenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired solvent of removal by filtration , filtrate , [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ]acetic acid (0.5 g ) as yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>) δ 1.85 - 2.00 (2 H, m), 2.30 (3 H, s), 3.15 - 3.16 (1 H, m), 3.44 - 3.47 (1 H, m), 4.05 (1 H, br), 4.18 (1 H, d, J=17.4Hz), 4.37 (1 H, d, J=17.4Hz), 4.59 (1 H, br), 6.09 - 6.21 (2 H, m), 6.39 - 6.41 (1 H, m), 6.51 - 6.55 (1 H, m), 7.07 - 7.17 (2 H, m), 7.39 - 7.49 (3 H, m), 7.56 - 7.63 (1 H, m), 7.94(1 H, s), 8.00 (1 H, br).

【0472】

Reference Example 57

2 day reflux it did 8 -ethoxy carbonyl methyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.2 g ), 3 - (3 -acetyl amino phenoxy ) aniline (0.5 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (20 ml ), making use of Dean-Stark trap .

It removed solvent , melted residue in methanol (25 ml ), room temperature , 3 hours itagitated acetic acid (0.2 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.09 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), pale yellow amorphous (0.25 g ) wasacquired.

メタノール(50ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1.6ml)を加え、1 時間還流した。

1N 塩酸(1.6ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を酢酸エチル-メタノールに溶かし、不溶物をろ去、ろ液の溶媒を留去し、[5-[3-(3-アセチルアミノフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]酢酸(0.23g)を淡褐色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.84-2.00 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.16 (1H, s), 3.46-3.48 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 17.6 Hz), 4.38 (1H, d, J = 17.6 Hz), 4.57-4.58 (1H, m), 6.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.18 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.39 (1H, s), 6.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.66 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.22-7.29 (3H, m), 7.95(1H, s), 9.99 (1H, s).

【0473】

参考例 58

8-エトキシカルボニルメチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.2g)、2-(フェニルチオ)アニリン(0.7g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(25ml)に加えて、ディーンスターク装置を用いて 5 日間還流した。

溶媒を留去、残渣をメタノール(25ml)に溶かし、酢酸(0.2ml)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.13g)を加え、室温、4 時間攪拌した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、淡黄色オイル(0.24g)を得た。

メタノール(30ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)を加え、室温で一晩攪拌した。

1N 塩酸(2.5ml)を加え、溶媒を留去した。

残渣を酢酸エチル-メタノールに溶かし、不溶物をろ去、ろ液の溶媒を留去し、[2-メチル-5-[2-(フ

It melted in methanol (50 ml ), 1 hour reflux it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (1.6 ml ).

Including 1 Nhydrochloric acid (1.6 ml ), solvent was removed.

It melted residue in ethylacetate -methanol , insoluble matter removed it acquired the solvent of removal by filtration , filtrate , [5 - [3 - (3 -acetyl amino phenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] acetic acid (0.23 g ) as light brown amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> ) ;de 1.84 - 2.00 (2 H, m ), 2.01 (3 H, s ), 2.32 (3 H, s ), 3.16 (1 H, s ), 3.46 - 3.48(1 H, m ), 4.08 - 4.13 (1 H, m ), 4.20 (1 H, d, J=17.6Hz ), 4.38 (1 H, d, J=17.6Hz ), 4.57 - 4.58 (1 H, m ), 6.10 (1 H, d, J=8.1Hz ), 6.18(1 H, d, J=7.8Hz ), 6.39 (1 H, s ), 6.51 (1 H, d, J=8.7Hz ), 6.66 (1 H, d, J=7.5Hz ), 7.06 - 7.12 (1 H, m ), 7.22 - 7.29 (3 H, m ), 7.95(1 H, s ), 9.99 (1 H, s ).

[0473]

Reference Example 58

5 day reflux it did 8 -ethoxy carbonyl methyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.2 g ), 2 - (phenylthio ) aniline (0.7 g ), the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (25 ml ), making use of Dean-Stark trap .

It removed solvent , melted residue in methanol (25 ml ), room temperature , 4 hours itagitated acetic acid (0.2 ml ), including cyano tri hydro sodium borate (0.13 g ).

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), pale yellow oyl (0.24 g ) wasacquired.

It melted in methanol (30 ml ), overnight it agitated with room temperature including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (2.5 ml ).

Including 1 Nhydrochloric acid (2.5 ml ), solvent was removed.

It melted residue in ethylacetate -methanol , insoluble matter removed it acquired the solvent of removal by filtration ,

エニルチオ)アニリノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]酢酸(0.21g)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.81-1.91 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.16-3.43 (2H, m), 4.18 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.27 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.75-4.78 (1H, m), 5.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.73 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.13-7.28 (3H, m), 7.36 (1H, dt, J = 1.5, 7.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.72 (1H, s).

#### 【0474】

##### 参考例 59

モルホリン(1.5g)、トリエチルアミン(3.2ml)を THF (50ml)に溶かし、氷冷下、2-クロロエタンスルホニルクロリド(2.5g)を滴下した。

室温で 30 分間攪拌し、沈殿物をろ去、ろ液の溶媒を留去し、4-(ビニルスルホニル)モルホリン(3.1g)を褐色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.13-3.16 (4H, m), 3.76-3.79 (4H, m), 6.11 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.27 (1H, d, J = 16.7 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 9.9, 16.7Hz).

#### 【0475】

##### 参考例 60

シクロプロピルアミン(0.35g)、トリエチルアミン(1.7ml)を THF(10ml)に溶かし、氷冷下、2-クロロエタンスルホニルクロリド(0.35g)を滴下した。

室温で 3 時間攪拌し、沈殿物をろ去、ろ液の溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-シクロプロピルエチルスルホンアミド(0.5g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.68-0.72 (4H, m), 2.44-2.51 (1H, m), 4.76 (1H, br), 6.02 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.33 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 9.6, 16.5 Hz).

#### 【0476】

##### 参考例 61

60%水素化ナトリウム(油性、2.4g)をヘキサンで洗浄後、エタノール(50ml)に氷冷下加え、ついで3-アミジノプロピオン酸エチル(5.5g)のエタノール(50ml)溶液を滴下し、次にエトキシメチレンマロン酸ジエチル(6.6g)を滴下した。

filtrate, [2-methyl-5-[2-(phenylthio)anilino]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-8-yl] acetic acid (0.21 g) as pale yellow amorphous.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.81 - 1.91 (2 H, m), 2.29 (3 H, s), 3.16 - 3.43 (2 H, m), 4.18 (1 H, d, J=17.4Hz), 4.27(1 H, d, J=17.4Hz), 4.75 - 4.78 (1 H, m), 5.20 (1 H, d, J=8.4Hz), 6.73 (1 H, t, J=7.1Hz), 7.00 - 7.06 (3 H, m), 7.13 - 7.28 (3 H, m), 7.36 (1 H, dt, J=1.5, 7.7Hz), 7.47 (1 H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 7.72 (1 H, s).

#### 【0474】

##### Reference Example 59

morpholine (1.5 g), triethylamine (3.2 ml) was melted in THF (50 ml), under ice cooling, 2-chloroethane sulfonyl chloride (2.5 g) was dripped.

30 min it agitated with room temperature, precipitate removed 4 - it acquired solvent of removal by filtration, filtrate, (vinyl sulfonyl) morpholine (3.1 g) as brown oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.13 - 3.16 (4 H, m), 3.76 - 3.79 (4 H, m), 6.11 (1 H, d, J=9.9Hz), 6.27 (1 H, d, J=16.7Hz), 6.44(1 H, dd, J=9.9, 16.7Hz).

#### 【0475】

##### Reference Example 60

cyclopropyl amine (0.35 g), triethylamine (1.7 ml) was melted in THF (10 ml), under ice cooling, 2-chloroethane sulfonyl chloride (0.35 g) was dripped.

3 hours it agitated with room temperature, precipitate removed solvent of the removal by filtration, filtrate.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent: ethylacetate / hexane), it acquired N-cyclopropyl ethylene sulfonamide (0.5 g) as colorless oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.68 - 0.72 (4 H, m), 2.44 - 2.51 (1 H, m), 4.76 (1 H, br), 6.02 (1 H, d, J=9.6Hz), 6.33(1 H, d, J=16.5Hz), 6.57 (1 H, dd, J=9.6, 16.5Hz).

#### 【0476】

##### Reference Example 61

60% sodium hydride (oily, 2.4 g) after washing, under ice cooling was added to ethanol (50 ml) with hexane, 3-amidino ethyl propionate ethanol (50 ml) solution of (5.5 g) was dripped next, next [etokishimechirenmaron] acid diethyl (6.6 g) was dripped.

室温で2時間攪拌後、10時間還流した。

溶媒を留去し、1N塩酸を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、2-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸エチル(3.3g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.70 (1H, s).

[0477]

参考例 62

2-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸エチル(1.5g)トリエチルアミン(3.2ml)を THF(50ml)に溶かし、氷冷下、塩化メタンスルホニル(0.45ml)を滴下した。

室温で、30分間攪拌後、3-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)プロピオン酸エチル(1.6g)の THF(15 ml)溶液を加え、室温で一晩攪拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色オイル(1.9g)を得た。

エタノール(50ml)に溶かし、氷冷下、水素化ナトリウム(60%、0.28g)を加え、60 deg C、1.5 時間加熱した。

溶媒を留去し、1Nクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、黄色オイル(1.5g)を得た。

食塩(1.9g)、水(0.24ml)、DMSO(16ml)を加え、

2 hours agitation later, 10 hours reflux it did with room temperature .

It removed after neutralizing, it extracted solvent , with ethylacetate making use of 1 Nhydrochloric acid .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ), 2 - (2 -ethoxy carbonyl ethyl ) - 4 -hydroxypyrimidine -5-carboxylic acid ethyl itacquired (3.3 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ;de 1.25 (3 H, t, J=7.2Hz ) , 1.38 (3 H, t, J=7.2Hz ) , 2.87 (2 H, t, J=6.6Hz ) , 3.08 (2 H, t, J=6.6Hz ) , 4.15 (2 H, q, J=7.2Hz ) , 4.37 (2 H, q, J=7.2Hz ) , 8.70 (1 H, s ) .

[0477]

Reference Example 62

2 - (2 -ethoxy carbonyl ethyl ) - 4 -hydroxypyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (1.5 g ) triethylamine (3.2 ml ) was melted in THF (50 ml ) , the under ice cooling , chloride methane sulfonyl (0.45 ml ) was dripped.

With room temperature , overnight it agitated with room temperature 30 min agitation later, 3 -amino -N- including THF (15 ml ) solution of (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) ethyl propionate (1.6 g ) .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ) , colorless oyl (1.9 g ) wasacquired.

It melted in ethanol (50 ml ) , 60 deg C, 1.5 hours it heated including under ice cooling , sodium hydride (60% and 0.28 g ) .

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including 1 Ncitric acid aqueous solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline makinguse of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed, yellow oyl (1.5 g ) was acquired.

salt (1.9 g ) , water (0.24 ml ) , including DMSO (16 ml ) ,



アルゴン雰囲気下、160 deg C、1.5 時間加熱した。

水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、褐色オイル(1.2g)を得た。

得られたオイル(0.75g)をトリフルオロ酢酸(50ml)に溶かし、一晩還流した。

溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)を用いて精製し、3-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)プロピオン酸エチル(0.19g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.1Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.68 (2H, dt, J = 2.4, 7.2 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.55 (1H, br), 8.76 (1H, s).

[0478]

参考例 63

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(4.0g)をアセトニトリル(80ml)に溶解し、ピロリジン(1.8ml)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(5.2g)を加え室温にて3時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(1.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91(4H,m), 3.46(2H,m), 3.61(2H,m), 4.59(2H,s), 6.74(1H,d,J=8.6Hz), 6.89-6.98(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.6Hz)

[0479]

参考例 64

under argon atmosphere ,160 deg C, 1.5 hours it heated.

You poured to underwater, extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed, brown oil (1.2 g ) was acquired.

It melted oil (0.75 g ) which it acquires in trifluoroacetic acid (50 ml ), overnight reflux did.

It removed solvent , it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate , solvent was removed.

It refined residue making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate ), 3 - it acquired (5 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -2- yl ) ethyl propionate (0.19 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>); δ 1.24 (3 H, t, J=7.1Hz ), 2.73 (2 H, t, J=7.1Hz ), 2.81 (2 H, t, J=6.9Hz ), 3.10 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.68 (2 H, dt, J=2.4, 7.2Hz ), 4.14 (2 H, q, J=7.1Hz ), 5.55 (1 H, br ), 8.76 (1 H, s ).

[0478]

Reference Example 63

2 -amino -5- it melted [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoic acid (4.0 g ) in acetonitrile (80 ml ), after adding the pyrrolidine (1.8 ml ), 3 hours it agitated with room temperature 1 - [3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3 -ethyl carbodiimide \*acetate including (5.2 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 - (pyrrolidine -1-ylcarbonyl ) - 4 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (1.9 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 1.91 (4 H, m ), 3.46 (2 H, m ), 3.61 (2 H, m ), 4.59 (2 H, s ), 6.74 (1 H, d, J=8.6Hz ), 6.89 - 6.98 (4 H, m ), 7.53 (2 H, d, J=8.6Hz )

[0479]

Reference Example 64

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.30g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(1.29g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(35mg)を加えて24時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イルイデン)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(121mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81(6H,m), 2.54(3H,s), 2.65(2H,t,J=6.6Hz), 3.36-3.53(6H,m), 5.64(1H,br), 6.79(1H,d,J=9.0Hz), 7.04-7.10(4H,m), 7.59(2H,d,J=8.4Hz), 8.84(1H,s)

【0480】

参考例 65

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.50g)を1-メチル-2-ピロリドン(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.55ml)、2,4-ジフルオロニトロベンゼン(0.53g)を加え、60 deg Cにて12時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.55g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.02-2.19(2H,m), 2.50(3H,s), 3.48-3.56(2H,m), 4.68-4.77(1H,m), 5.92(1H,br), 6.41-6.52(1H,m), 6.67(1H,dd,J=11.4,2.4Hz), 8.10(1H,s), 8.23-8.32(2H,m)

【0481】

参考例 66

3-クロロフェノール(275mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10.8ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.35g)、N-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチル-5,

2-methyl -7, 8-dihydro pyrido to [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (0.30 g ) 24 hour heating and refluxing it did after adding [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (1.29 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (35 mg ) including toluene (6.0 ml ), 2 - (pyrrolidine -1- ylcarbonyl ) - 4 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ylidene ) - 2 - (pyrrolidine -1- ylcarbonyl ) - 4 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (121 mg ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81 (6 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 2.65 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.36 - 3.53 (6 H, m ), 5.64 (1 H, br ), 6.79(1 H, d, J=9.0Hz ), 7.04 - 7.10 (4 H, m ), 7.59 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.84 (1 H, s )

[0480]

Reference Example 65

2-methyl -7, 8-dihydro pyrido 1-methyl -2- pyrrolidone it melted [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.50 g ) in (10 ml ), 12 hours itagitated with 60 deg C triethylamine (0.55 ml ), 2 and 4 -difluoro nitrobenzene including (0.53 g ).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (5 -fluoro -2- nitrophenyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.55 g ) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.02 - 2.19 (2 H, m ), 2.50 (3 H, s ), 3.48 - 3.56 (2 H, m ), 4.68 - 4.77 (1 H, m ), 5.92 (1 H, br ), 6.41 - 6.52 (1 H, m ), 6.67 (1 H, dd, J=11.4, 2.4Hz ), 8.10 (1 H, s ), 8.23 - 8.32 (2 H, m )

[0481]

Reference Example 66

3-chlorophenol it melted (275 mg ) in N, N-dimethylformamide (10.8 ml ), 12 hours it agitated with 60 deg C potassium carbonate (0.35 g ), N- (5 -fluoro -2-

6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.54g)を加え、60 deg C にて 12 時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.59g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  1.80-2.18(2H,m), 2.49(3H,s), 3.48-3.53(2H,m), 4.63-4.70(1H,m), 5.88(1H,br), 6.28(1H,dd,J=9.3,2.4Hz), 6.51(1H,d,J=2.4Hz), 6.98-7.02(1H,m), 7.11-7.13(1H,m), 7.21-7.27(1H,m), 7.33-7.39(1H,m), 8.08(1H,s), 8.22(1H,d,J=9.3Hz), 8.29(1H,d,J=7.2Hz)

【0482】

参考例 67

3-(3-ニトロフェニル)アニリン(3.0g)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、トリエチルアミン(2.4ml)、4-クロロベンゾイルクロライド(1.8ml)を加え、室温にて 30 分攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-クロロ-N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]ベンズアミド(3.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  6.83-6.88(1H,m), 7.24-7.58(7H,m), 7.77-7.81(3H,m), 7.92-7.97(2H,m)

【0483】

参考例 68

4-クロロ-N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]ベンズアミド(3.1g)を 85%エタノール(93ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.47g)、還元鉄(2.4g)を加え、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

nitrophenyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido including [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.54 g).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [5 - (3 -chlorophenoxy ) - 2 -nitrophenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.59 g ) was acquired.

$^1\text{H-nmr}(\text{CDCl}_3) \delta$  1.80 - 2.18 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.48 - 3.53 (2 H, m ), 4.63 - 4.70 (1 H, m ), 5.88 (1 H, br ), 6.28 (1 H, dd, J=9.3, 2.4Hz ), 6.51 (1 H, d, J=2.4Hz ), 6.98 - 7.02 (1 H, m ), 7.11 - 7.13 (1 H, m ), 7.21 - 7.27 (1 H, m ), 7.33 - 7.39 (1 H, m ), 8.08 (1 H, s ), 8.22 (1 H, d, J=9.3Hz ), 8.29 (1 H, d, J=7.2Hz )

【0482】

Reference Example 67

3 - It melted (3 -nitrophenyl ) aniline (3.0 g ) in tetrahydrofuran (30 ml ), 30 minutes it agitated with room temperature triethylamine (2.4 ml ), 4 -chlorobenzoyl chloride including (1.8 ml ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 4 -chloro -N- [3 - (3 -nitro phenoxy ) phenyl ] benzamide (3.1 g ) was acquired.

$^1\text{H-nmr}(\text{CDCl}_3) \delta$  6.83 - 6.88 (1 H, m ), 7.24 - 7.58 (7 H, m ), 7.77 - 7.81 (3 H, m ), 7.92 - 7.97 (2 H, m )

【0483】

Reference Example 68

4 -chloro -N- it melted [3 - (3 -nitro phenoxy ) phenyl ] benzamide (3.1 g ) in 85% ethanol (93 ml ), 4 hours heating and refluxing it did the calcium chloride (0.47 g ), including reduced iron (2.4 g ).

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]-4-クロロベンズアミド(2.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70(2H,br), 6.33-6.44(3H,m), 6.77-6.85(1H,m), 7.09(1H,t,J=7.2Hz), 7.22-7.33(2H,m), 7.38-7.46(3H,m), 7.77(2H,d,J=8.8Hz), 7.78-7.86(1H,m)

[0484]

#### 参考例 69

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.30g)にトルエン(9.0ml)を加え、N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]-4-クロロベンズアミド(1.3g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(35mg)を加えて24時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-クロロ-N-[3-[3-[(2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イルイデン)アミノ]フェノキシ]フェニル]ベンズアミド(220mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.53(3H,s), 2.68(2H,t,J=6.4Hz), 3.42-3.50(2H,m), 5.55(1H,br), 6.48-6.59(2H,m), 6.75-6.88(2H,m), 7.30-7.35(2H,m), 7.42-7.76(3H,m), 7.78(2H,d,J=8.4Hz), 7.87(1H,s), 8.91(1H,s)

[0485]

#### 参考例 70

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.69g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(40mg)を加えて48時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuomatogurafii], N-[3-(3-nitro phenoxy) phenyl]-4-chlorobenzamide (2.9 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 3.70 (2 H, br), 6.33 - 6.44 (3 H, m), 6.77 - 6.85 (1 H, m), 7.09 (1 H, t, J=7.2Hz), 7.22 - 7.33 (2 H, m), 7.38 - 7.46 (3 H, m), 7.77 (2 H, d, J=8.8Hz), 7.78 - 7.86 (1 H, m)

[0484]

#### Reference Example 69

2-methyl-7,8-dihydro pyrido 24 hour heating and refluxing it did in [2 and 3-d] pyrimidine -5-on (0.30 g) after adding (1.3 g), including p-toluenesulfonic acid \*monohydrate (35 mg) including toluene (9.0 ml), N-[3-(3-nitro phenoxy) phenyl]-4-chlorobenzamide.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuomatogurafii], 4-chloro-N-[3-[3-[(2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-ylidene) amino] phenoxy] phenyl] benzamide (220 mg) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 2.53 (3 H, s), 2.68 (2 H, t, J=6.4Hz), 3.42 - 3.50 (2 H, m), 5.55 (1 H, br), 6.48 - 6.59 (2 H, m), 6.75 - 6.88 (2 H, m), 7.30 - 7.35 (2 H, m), 7.42 - 7.76 (3 H, m), 7.78 (2 H, d, J=8.4Hz), 7.87 (1 H, s), 8.91 (1 H, s)

[0485]

#### Reference Example 70

2 and 9-dimethyl-6,7,8,9-to [tetrahidropirimido] [4 and 5-b] azepine -5-on (0.20 g) 48 hour heating and refluxing it did after adding (3-chlorophenoxy) aniline (0.69 g), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (40 mg) including toluene (6.0 ml), 3-.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.17g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.03-2.11(2H,m), 2.53-2.61(2H,m), 2.56(3H,s), 3.26(3H,s), 3.46(2H,t,J=6.2 Hz), 6.45(1H,t,J=2.0Hz), 6.54-6.60(1H,m), 6.73-6.79(1H,m), 6.90-7.10(3H,m), 7.21-7.36(2H,m), 8.62(1H,s)

【0486】

#### 参考例 71

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.24g)にトルエン(4.8ml)を加え、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(0.83g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(72mg)を加えて 48 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.18g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.11(2H,m), 2.57(3H,s), 2.60(2H,m), 3.27(3H,s), 3.50(2H,t,J=6.3Hz), 6.78(2H,d,J=8.7Hz), 6.93(2H,d,J=6.9Hz), 7.00(2H,d,J=7.8Hz), 7.28(2H,d,J=7.8Hz), 8.65(1H,s)

【0487】

#### 参考例 72

3-ニトロフェノール(3.0g)を N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、炭酸カリウム(7.5g)、3-クロロメチルピリジン(4.2g)を加え、室温にて 3 時間攪拌した。

反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて

bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amine (0.17 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 2.03 - 2.11 (2 H, m ), 2.53 - 2.61 (2 H, m ), 2.56 (3 H, s ), 3.26 (3 H, s ), 3.46 (2 H, t, J=6.2Hz ), 6.45 (1 H, t, J=2.0Hz ), 6.54 - 6.60 (1 H, m ), 6.73 - 6.79 (1 H, m ), 6.90 - 7.10 (3 H, m ), 7.21 - 7.36 (2 H, m ), 8.62 (1 H, s )

[0486]

#### Reference Example 71

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.24 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding (4 -chlorophenoxy ) aniline (0.83 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (72 mg ) including toluene (4.8 ml ), 4 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amine (0.18 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 2.11 (2 H, m ), 2.57 (3 H, s ), 2.60 (2 H, m ), 3.27 (3 H, s ), 3.50 (2 H, t, J=6.3Hz ), 6.78 (2 H, d, J=8.7Hz ), 6.93 (2 H, d, J=6.9Hz ), 7.00 (2 H, d, J=7.8Hz ), 7.28 (2 H, d, J=7.8Hz ), 8.65 (1 H, s )

[0487]

#### Reference Example 72

3 -nitro phenol it melted (3.0 g ) in N, N- dimethylformamide (30 ml ), 3 hours it agitated with room temperature potassium carbonate (7.5 g ), 3 -chloromethyl pyridine including (4.2 g ).

reaction mixture in addition to underwater, it extracted with ethylacetate .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium

乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]ピリジン(3.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 5.17(2H,s), 7.27-7.51(4H,m), 7.78-7.91(3H,m), 8.63(1H,dd,J=4.8,1.6Hz), 8.71-8.73(1H,m)

[0488]

参考例 73

3-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]ピリジン(3.9g)を 85%エタノール(117ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.94g)、還元鉄(4.73g)を加え、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-(ピリジン-3-イルメトキシ)アニリン(2.2g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68(2H,s), 5.04(2H,s), 6.31-6.41(3H,m), 7.04-7.11(1H,m), 7.29-7.32(1H,m), 7.74-7.79(1H,m), 8.38(1H,dd,J=5.1,1.8Hz), 8.66-8.68(1H,m)

[0489]

参考例 74

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.30g)にトルエン(7.5ml)を加え、4-[[[(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)スルファニル]メチル]アニリン(1.15g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(60mg)を加えて 48 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-[[[(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)スルファニル]メチル]フェニル]-N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒ

sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - [ (3 -nitro phenoxy ) methyl ] pyridine (3.9 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.17 (2 H, s ), 7.27 - 7.51 (4 H, m ), 7.78 - 7.91 (3 H, m ), 8.63 (1 H, dd, J=4.8, 1.6Hz ), 8.71 - 8.73 (1 H, m )

[0488]

Reference Example 73

3 - It melted [ (3 -nitro phenoxy ) methyl ] pyridine (3.9 g ) in 85% ethanol (117 ml ), 4 hours heating and refluxing it did the calcium chloride (0.94 g ), including reduced iron (4.73 g ).

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - (pyridine -3- yl methoxy ) aniline (2.2 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68 (2 H, s ), 5.04 (2 H, s ), 6.31 - 6.41 (3 H, m ), 7.04 - 7.11 (1 H, m ), 7.29 - 7.32 (1 H, m ), 7.74 - 7.79 (1 H, m ), 8.38 (1 H, dd, J=5.1, 1.8Hz ), 8.66 - 8.68 (1 H, m )

[0489]

Reference Example 74

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.30 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding [ (4 and 6 -dimethyl pyrimidine -2- yl ) sulfanyl ] methyl ] aniline (1.15 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (60 mg ) including toluene (7.5 ml ), 4 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [4 - [ (4 and 6 -dimethyl pyrimidine -2- yl ) sulfanyl ] methyl ] phenyl ] -N-

ドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.36g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.06(2H,m), 2.41(6H,s), 2.56(3H,s), 2.51-2.59(2H,m), 3.26(3H,s), 3.44-3.51(2H,m), 4.41(2H,s), 6.68-6.72(3H,m), 7.40(2H,d,J=8.0Hz), 8.63(1H,s)

【0490】

#### 参考例 75

2,4-ジメトキシベンジルアミン(10g)を N,N-ジメチルホルムアミド(100ml)に溶解し、トリエチルアミン(12.5ml)、4-ブromo酪酸 tert-ブチル(16.0g)を滴下し、室温にて 8 時間攪拌した後、トリエチルアミン(7.7ml)を加えた。

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(5.0g)にテトラヒドロフラン(100ml)を加え、トリエチルアミン(7.66ml)、メタンサルホニルクロライド(2.34ml)を加えた溶液を 2 時間攪拌し、N,N-ジメチルホルムアミド溶液に滴下した。

室温にて 2 時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-tert-ブトキシ-4-オキシブチル(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(5.1g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30(3H,t,J=7.0Hz), 1.41(9H,s), 1.86(2H,m), 2.21(2H,t,J=7.4Hz), 2.51(3H,s), 3.48(2H,t,J=6.6Hz), 3.66(3H,s), 3.78(3H,s), 4.25(2H,q,J=7.0Hz), 4.51(2H,s), 6.38-6.43(2H,m), 7.04(1H,q,J=9.2Hz), 8.54(1H,s)

【0491】

#### 参考例 76

4-tert-ブトキシ-4-オキシブチル(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(5.1g)を N,N-ジメチルホルムアミド(76.5ml)に溶解し、tert-ブトキシカリウム(1.45g)を加え、100 deg C にて 20 分攪拌した。

室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、9-(2,4-ジ

(2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amine (0.36 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 2.06 (2 H, m ), 2.41 (6 H, s ), 2.56 (3 H, s ), 2.51 - 2.59 (2 H, m ), 3.26 (3 H, s ), 3.44 - 3.51 (2 H, m ), 4.41 (2 H, s ), 6.68 - 6.72 (3 H, m ), 7.40 (2 H, d, J=8.0Hz ), 8.63 (1 H, s )

【0490】

#### Reference Example 75

2 and 4 -dimethoxy benzylamine (10 g ) was melted in N, N-dimethylformamide (100 ml ), triethylamine (12.5 ml ), 4-bromo butanoic acid t- butyl (16.0 g ) was dripped, 8 -hour after agitating, triethylamine (7.7 ml ) was added with room temperature .

4 -hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl 2 hours it agitated solution which triethylamine (7.66 ml ), adds the methane sulfonyl chloride (2.34 ml ) to (5.0 g ) including tetrahydrofuran (100 ml ), dripped to N, N-dimethylformamide solution .

With room temperature in 2 hours after stirring , reaction mixture it extracted with with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 4 -t- butoxy -4- oxy butyl ) (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) amino ]-2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (5.1 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 1.30 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.41 (9 H, s ), 1.86 (2 H, m ), 2.21 (2 H, t, J=7.4Hz ), 2.51 (3 H, s ), 3.48 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.66 (3 H, s ), 3.78 (3 H, s ), 4.25 (2 H, q, J=7.0Hz ), 4.51 (2 H, s ), 6.38 - 6.43 (2 H, m ), 7.04 (1 H, q, J=9.2Hz ), 8.54 (1 H, s )

【0491】

#### Reference Example 76

4 -t- butoxy -4- oxy butyl ) it melted (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) amino ]-2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (5.1 g ) in N, N- dimethylformamide (76.5 ml ), 20 minutes it agitated with 100 deg C including t- butoxy potassium (1.45 g ).

In room temperature after cooling, it extracted with with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

It removed solvent under vacuum , it refined residue which is acquired with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], it

メトキシベンジル)-2-メチル-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-6-カルボン酸 tert-ブチルと 9-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-メチル-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-6-カルボン酸エチルの混合物(3.8g)として得た。

9-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-メチル-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-6-カルボン酸 tert-ブチルと 9-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-メチル-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-6-カルボン酸エチルの混合物(3.8g)に 6 規定塩酸(15.2ml)を加え 1 時間加熱還流した。

室温に冷却後、減圧下水を除去し、得られた残渣に飽和重層水を加え、テトラヒドロフラン/酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(1.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05-2.15(2H,m), 2.38(3H,s), 2.73(2H,t,J=7.0Hz), 3.22-3.28(2H,m), 3.33(1H,m), 8.43(1H,s)

acquired 9 - (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 -methyl -5-oxo -6, 7, 8, 9- [tetrahydropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -6-carboxylic acid t- butyl and 9 - (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 -methyl -5-oxo -6, 7, 8, 9- mixture of [tetrahydropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -6-carboxylic acid ethyl (3.8 g ) as.

9 - (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 -methyl -5-oxo -6, 7, 8, 9- [tetrahydropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -6-carboxylic acid t- butyl and 9 - (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 -methyl -5-oxo -6, 7, 8, 9- 1 hour heating and refluxing it did in mixture (3.8 g ) of [tetrahydropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -6-carboxylic acid ethyl including 6 normal hydrochloric acid (15.2 ml ).

After cooling, it removed vacuum sewage in room temperature , in residue which is acquired it extracted with tetrahydrofuran /ethylacetate including saturated aqueous sodium bicarbonate .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (1.0 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05 - 2.15 (2 H, m ), 2.38 (3 H, s ), 2.73 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.22 - 3.28 (2 H, m ), 3.33(1 H, m ), 8.43 (1 H, s )

元素分析値C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> Oとして					
elemental analysis values C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O doing					
Calcd. :C, 61. 00;H			, 6. 26;N		, 23. 71
Calcd.:C,61.00;H			6.26 ; N		23. 71
FouNd :	:C, 61. 12;	:H,	6. 37;	:N,	23. 58
FouNd:	:C,61.12;	:H,	6.37 ;	:N,	23. 58

【0492】

参考例 77

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.50g)にトルエン(10ml)を加え、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.24g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(107mg)を加えて 48 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、

【0492】

Reference Example 77

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.50 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding the(3 -chlorophenoxy ) aniline (1.24 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (107 mg ) including toluene (10 ml ), 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with



酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.20g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.94(2H,t,J=6.2Hz), 2.38(3H,s), 3.22-3.33(2H,m), 3.40-3.52(2H,m), 6.51(1H,m), 6.64(1H,d,J=8.0Hz), 6.77(1H,dd,J=8.4,2.2Hz), 6.96-7.08(4H,m), 7.18(1H,d,J=8.2Hz), 7.34-7.45(2H,m), 7.78(1H,m), 8.46(1H,s)

【0493】

参考例 78

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.50g)にトルエン(4.8ml)を加え、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(0.83g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(72mg)を加えて 48 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミン(0.38g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.99(2H,m), 2.38(3H,s), 3.29(2H,m), 3.62(2H,m), 6.83(2H,d,J=7.8Hz), 6.97-7.06(4H,m), 7.36-7.43(2H,m), 7.76(1H,m), 8.49(1H,s)

【0494】

参考例 79

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.30g)にトルエン(6.0ml)を加え、4-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]スルファニル]アニリン(0.69g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(60mg)を加えて 48 時間加熱還流した。

ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amine (0.20 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); δ 1.94 (2 H, t, J=6.2Hz ), 2.38 (3 H, s ), 3.22 - 3.33 (2 H, m ), 3.40 - 3.52 (2 H, m ), 6.51 (1 H, m ), 6.64 (1 H, d, J=8.0Hz ), 6.77 (1 H, dd, J=8.4, 2.2Hz ), 6.96 - 7.08 (4 H, m ), 7.18 (1 H, d, J=8.2Hz ), 7.34 - 7.45 (2 H, m ), 7.78 (1 H, m ), 8.46 (1 H, s )

[0493]

Reference Example 78

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.50 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding the (4 -chlorophenoxy ) aniline (0.83 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (72 mg ) including toluene (4.8 ml ), 4 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amine (0.38 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>); δ 1.99 (2 H, m ), 2.38 (3 H, s ), 3.29 (2 H, m ), 3.62 (2 H, m ), 6.83 (2 H, d, J=7.8Hz ), 6.97 - 7.06 (4 H, m ), 7.36 - 7.43 (2 H, m ), 7.76 (1 H, m ), 8.49 (1 H, s )

[0494]

Reference Example 79

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.30 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding [ (1 -methyl tetrazole -5-yl ) methyl ] sulfonyl ] aniline (0.69 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (60 mg ) including toluene (6.0 ml ), 4 -.

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-4-[[ (1-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]スルファニル]アニリン(0.12g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.08(2H,m), 2.50(2H,m), 2.56(3H,s), 3.27(3H,s), 3.47(2H,t,J=6.2Hz), 3.99(3H,s), 4.25(2H,s), 6.71(2H,t,J=8.8Hz), 7.28(2H,d,J=8.4Hz), 8.61(1H,s)

【0495】

参考例 80

3-ニトロフェノール(4.0g)を N,N-ジメチルホルムアミド(40ml)に溶解し、炭酸カリウム(5.6g)、5-クロロメチル-4-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール(7.8g)を加え、70 deg C にて 2 時間攪拌した。

室温に冷却後、水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-メチル-4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-2-フェニル-1,3-オキサゾール(5.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.47(3H,s), 5.07(2H,s), 7.35-7.47(5H,m), 7.81-7.92(2H,m), 7.99-8.04(2H,m)

【0496】

参考例 81

5-メチル-4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-2-フェニル-1,3-オキサゾール(5.0g)を 85%エタノール(150ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.89g)、還元鉄(4.5g)を加え、3 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuomatogurafii ], N- (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) - 4 - [ ( 1 -methyl tetrazole -5-yl ) methyl ] sulfanyl ] aniline (0.12 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.08 (2 H, m ), 2.50 (2 H, m ), 2.56 (3 H, s ), 3.27 (3 H, s ), 3.47 (2 H, t, J=6.2Hz ), 3.99 (3 H, s ), 4.25 (2 H, s ), 6.71 (2 H, t, J=8.8Hz ), 7.28 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.61 (1 H, s )

【0495】

Reference Example 80

3 -nitro phenol it melted (4.0 g ) in N, N- dimethylformamide (40 ml ), 2 hours it agitated with 70 deg C potassium carbonate (5.6 g ), 5 -chloromethyl -4- methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole including (7.8 g ).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition tounderwater.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuomatogurafii ], 5 -methyl -4- [ (3 -nitro phenoxy ) methyl ] - 2 -phenyl -1, 3- oxazole (5.0 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.47 (3 H, s ), 5.07 (2 H, s ), 7.35 - 7.47 (5 H, m ), 7.81 - 7.92 (2 H, m ), 7.99 - 8.04 (2 H, m )

【0496】

Reference Example 81

5 -methyl -4- [ (3 -nitro phenoxy ) methyl ] - 2 -phenyl -1, 3- oxazole it melted (5.0 g ) in 85% ethanol (150 ml ), 3 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.89 g ), including reduced iron (4.5 g ).

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルにて洗浄し、3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(3.5 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43(3H,s), 3.67(2H,br), 4.96(2H,s), 6.29-6.46(3H,m), 7.07(1H,t,J=8.0Hz), 7.41-7.45(3H,m), 7.98-8.04(2H,m)

【0497】

#### 参考例 82

2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.30g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.88g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(60mg)を加えて 28 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.43g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.01-2.13(2H,m), 2.44(3H,s), 2.51-2.59(2H,m), 2.56(3H,m), 3.25(3H,s), 3.45(2H,t,J=6.2Hz), 5.00(2H,s), 6.37-6.47(2H,m), 6.72-6.79(1H,m), 7.21-7.29(1H,m), 7.41-7.47(3H,m), 7.98-8.04(2H,m), 8.63(1H,s)

【0498】

#### 参考例 83

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.30g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(0.95g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(64mg)を加えて 24 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was washed with hexane /ethylacetate , 3 - [ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (3.5 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 2.43 (3 H, s ), 3.67 (2 H, br ), 4.96 (2 H, s ), 6.29 - 6.46 (3 H, m ), 7.07 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.41 - 7.45 (3 H, m ), 7.98 - 8.04 (2 H, m )

【0497】

#### Reference Example 82

2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.30 g ) 28 hour heating and refluxing it did after adding [ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.88 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (60 mg ) including toluene (6.0 ml ) , 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) - 3 - [ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.43 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 2.01 - 2.13 (2 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.51 - 2.59 (2 H, m ), 2.56 (3 H, m ), 3.25 (3 H, s ), 3.45 (2 H, t, J=6.2Hz ), 5.00 (2 H, s ), 6.37 - 6.47 (2 H, m ), 6.72 - 6.79 (1 H, m ), 7.21 - 7.29 (1 H, m ), 7.41 - 7.47 (3 H, m ), 7.98 - 8.04 (2 H, m ), 8.63 (1 H, s )

【0498】

#### Reference Example 83

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.30 g ) 24 hour heating and refluxing it did after adding the [ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] aniline (0.95 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (64 mg ) including toluene (6.0 ml ) , 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium

乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.40g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.09(2H,m), 2.45(3H,s), 2.54(3H,s), 2.63(2H,t,J=7.4Hz), 3.37-3.47(2H,m), 5.00(2H,s), 5.61(1H,m), 6.39-6.48(2H,m), 6.74-6.80(1H,m), 7.22-7.31(1H,m), 7.40-7.46(3H,m), 7.98-8.04(2H,m), 8.71(1H,s)

【0499】

参考例 84

N-(3-ヒドロキシフェニル)アセトアミド(3.0g)を N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、炭酸カリウム(3.3g)、2-(クロロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール(3.75g)を加え、50 deg Cにて2時間攪拌した。

室温に冷却後、水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]アセトアミド(3.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.17(3H,s), 5.48(2H,s), 6.77-6.83(1H,m), 7.06-7.11(1H,m), 7.20-7.28(2H,m), 7.36-7.55(3H,m), 7.87-7.92(1H,m), 8.01-8.06(1H,m)

【0500】

参考例 85

N-[3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]アセトアミド(2.4g)をエタノール(24ml)に溶解し、濃塩酸(4.8ml)を加え、3 時間加熱還流した。

室温に冷却後、減圧下溶媒を除去し得られた残渣に飽和重層水を加え中和し、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をヘキサン/

sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - [ (5 -methyl -2-phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) aniline (0.40 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95 - 2.09 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.54 (3 H, s ), 2.63 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.37 - 3.47(2 H, m ), 5.00 (2 H, s ), 5.61 (1 H, m ), 6.39 - 6.48 (2 H, m ), 6.74 - 6.80 (1 H, m ), 7.22 - 7.31 (1 H, m ), 7.40 - 7.46 (3 H, m ), 7.98 - 8.04 (2 H, m ), 8.71 (1 H, s )

[0499]

Reference Example 84

It melted N- (3 -hydroxyphenyl ) acetamide (3.0 g ) in N, N-dimethylformamide (30 ml ), 2 hours it agitated with 50 deg C potassium carbonate (3.3 g ), 2 - (chloromethyl ) - 1 and 3 -benzothiazole including (3.75 g ).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition to water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- [3 - (1 and 3 -benzothiazole -2- yl methoxy ) phenyl ] acetamide (3.0 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.17 (3 H, s ), 5.48 (2 H, s ), 6.77 - 6.83 (1 H, m ), 7.06 - 7.11 (1 H, m ), 7.20 - 7.28 (2 H, m ), 7.36 - 7.55 (3 H, m ), 7.87 - 7.92 (1 H, m ), 8.01 - 8.06 (1 H, m )

[0500]

Reference Example 85

It melted N- [3 - (1 and 3 -benzothiazole -2- yl methoxy ) phenyl ] acetamide (2.4 g ) in ethanol (24 ml ), 3 hours heating and refluxing it did not including concentrated hydrochloric acid (4.8 ml ).

It removed solvent after cooling and under vacuum in room temperature and it neutralized in residue which is acquired including saturated aqueous sodium bicarbonate , extracted with ethylacetate .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is

酢酸エチルにて洗浄し、3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)アニリン(2.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70(2H,s), 5.45(2H,s), 6.32-6.47(3H,m), 7.07(1H,t,J=8.0Hz), 7.38-7.50(2H,m), 7.87-7.92(1H,m), 8.00-8.05(1H,m)

#### 【0501】

##### 参考例 86

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)アニリン(0.58g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 36 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(0.21g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84-1.98(2H,m), 2.54(3H,s), 2.58(2H,t,J=7.0Hz), 3.33-3.43(2H,m), 5.50(2H,s), 5.60(1H,m), 6.42-6.48(2H,m), 6.76-6.82(1H,m), 7.23-7.54(3H,m), 7.87-7.92(1H,d,J=8.0 Hz), 8.71(1H,s)

#### 【0502】

##### 参考例 87

5-メチル-2-フェニル-4-[[トリブチル(クロロ)ホスホラニル]メチル]-1,3-オキサゾール(3.0g)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、28%ナトリウムメトキサイド/メタノール溶液(1.36g)を加え、0 deg Cにて 30 分攪拌した後、3-ニトロベンズアルデヒド(0.88g)を加えた。

室温にて 4 時間攪拌した後、減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-メチル-4-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)エテニル]-2-フェニル

acquired was washed with hexane /ethylacetate , 3 - (1 and 3 -benzothiazole -2- yl methoxy ) aniline (2.0 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de 3.70 (2 H, s ), 5.45 (2 H, s ), 6.32 - 6.47 (3 H, m ), 7.07 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.38 - 7.50 (2 H, m ), 7.87 - 7.92 (1 H, m ), 8.00 - 8.05 (1 H, m )

#### [0501]

##### Reference Example 86

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 36 hour heating and refluxing it did after adding the (1 and 3 -benzothiazole -2- yl methoxy ) aniline (0.58 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ) , 3 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukumatogurafii ], 3 - (1 and 3 -benzothiazole -2- yl methoxy ) -N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) aniline (0.21 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de 1.84 - 1.98 (2 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 2.58 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.33 - 3.43 (2 H, m ), 5.50 (2 H, s ), 5.60 (1 H, m ), 6.42 - 6.48 (2 H, m ), 6.76 - 6.82 (1 H, m ), 7.23 - 7.54 (3 H, m ), 7.87 - 7.92 (1 H, d, J=8.0Hz ), 8.71 (1 H, s )

#### [0502]

##### Reference Example 87

5 -methyl -2- phenyl -4- [[tributyl (chloro ) phosphoranyl ] methyl ] - 1 and 3 -oxazole (3.0 g ) was melted in tetrahydrofuran (30 ml ), 30 minutes after agitating, 3 -nitro benzaldehyde (0.88 g ) was added with 0 deg C including 28% sodium methoxide /methanol solution (1.36 g ).

4 hours after agitating, it removed solvent under vacuum with the room temperature , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukumatogurafii ], 5 -methyl -4- [ (E ) - 2 - (3 -nitrophenyl ) ethenyl ] - 2 -phenyl -1, 3- oxazole (1.3 g )

-1,3-オキサゾール(1.3g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.53(3H,s), 7.03(1H,d,J=16.0Hz), 7.37-7.56(5H,m), 7.76-7.81(1H,m), 8.40(1H,m)

【0503】

#### 参考例 88

5-メチル-4-[(E)-2-(3-ニトロフェニル)エテニル]-2-フェニル-1,3-オキサゾール(1.3g)を 85%エタノール(39ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.24g)、還元鉄(1.2g)を加え、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[(E)-2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エテニル]アニリン(0.63g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.48(3H,s), 3.69(2H,br), 6.57-6.63(1H,m), 6.85(1H,d,J=15.6Hz), 6.86(1H,m), 6.94-6.98(1H,s), 7.15(1H,t,J=7.6Hz), 7.27(1H,d,J=15.8Hz), 7.43-7.49(3H,m), 8.04-8.09(2H,m)

【0504】

#### 参考例 89

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-[(E)-2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エテニル]アニリン(0.62g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 30 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[(E)-2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エテニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アニリン(165mg)を得た。

was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de 2.53 (3 H, s), 7.03 (1 H, d, J=16.0Hz), 7.37 - 7.56 (5 H, m), 7.76 - 7.81 (1 H, m), 8.40 (1 H, m)

[0503]

#### Reference Example 88

5-methyl-4-[(E)-2-(3-nitrophenyl)ethenyl]-2-phenyl-1,3-oxazole it melted (1.3 g) in 85% ethanol (39 ml), 4 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.24 g), including reduced iron (1.2 g).

After cooling, celite filtration it did in room temperature, washed with ethylacetate.

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukuromatogurafii], 3-[(E)-2-(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazole-4-yl)ethenyl]aniline (0.63 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de 2.48 (3 H, s), 3.69 (2 H, br), 6.57 - 6.63 (1 H, m), 6.85 (1 H, d, J=15.6Hz), 6.86 (1 H, m), 6.94 - 6.98 (1 H, s), 7.15 (1 H, t, J=7.6Hz), 7.27 (1 H, d, J=15.8Hz), 7.43 - 7.49 (3 H, m), 8.04 - 8.09 (2 H, m)

[0504]

#### Reference Example 89

2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro[4,5-b]azepine-5-on (0.20 g) 30 hour heating and refluxing it did after adding the [(E)-2-(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazole-4-yl)ethenyl]aniline (0.62 g), including p-toluenesulfonic acid \*monohydrate (43 mg) including toluene (6.0 ml), 30 -.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukuromatogurafii], 3-[(E)-2-(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazole-4-yl)ethenyl]-N-(2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro[4,5-b]azepine-5-ylidene)aniline (165 mg) was acquired.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.02-2.13(2H,m), 2.50(3H,s), 2.56(3H,s), 2.67(2H,t,J=7.0Hz), 2.86(1H,t,J=7.0Hz), 3.41-3.54(2H,m), 5.62(1H,m), 6.67-6.72(1H,m), 6.91(1H,d,J=15.8Hz), 6.95(1H,s), 7.29-7.49(6H,m), 8.04-8.09(2H,m), 8.76(1H,s)

## 【0505】

## 参考例 90

4-クロロベンズアミド(10g)に 1,3-ジクロロケトン(9.0g)を加えて、3 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(クロロメチル)-2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール(4.7g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 4.57(2H,s), 7.44(2H,d,J=8.8 Hz), 7.71(1H,s), 7.98(2H,d,J=8.8Hz)

## 【0506】

## 参考例 91

3-ニトロフェノール(1.12g)を N,N-ジメチルホルムアミド(22.4ml)に溶解し、炭酸カリウム(1.7g)、4-クロロメチル-2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール(2.2g)を加えて、室温にて 4 時間撹拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(4-クロロフェニル)-4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール(1.3g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 5.15(2H,s), 7.34-7.36(1H,m), 7.43-7.49(3H,m), 7.79(1H,s), 7.85-7.98(2H,m), 3.7.99-8.02(2H,m)

## 【0507】

## 参考例 92

2-(4-クロロフェニル)-4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール(1.3g)を 85%エタノール(39 ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.22g)、還元鉄(1.1g)を加え、4 時間加熱還流した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de 2.02 - 2.13 (2 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.56 (3 H, s), 2.67 (2 H, t, J=7.0Hz), 2.86 (1 H, t, J=7.0Hz), 3.41 - 3.54 (2 H, m), 5.62 (1 H, m), 6.67 - 6.72 (1 H, m), 6.91 (1 H, d, J=15.8Hz), 6.95 (1 H, s), 7.29 - 7.49 (6 H, m), 8.04 - 8.09 (2 H, m), 8.76 (1 H, s)

## 【0505】

## Reference Example 90

4-chlorobenzamide 3 hours heating and refluxing it made (10 g) 1 and 3 -dichloro ketone including (9.0 g).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 4 - (chloromethyl) - 2 - (4 - chlorophenyl) - 1 and 3 -oxazole (4.7 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de 4.57 (2 H, s), 7.44 (2 H, d, J=8.8Hz), 7.71 (1 H, s), 7.98 (2 H, d, J=8.8Hz)

## 【0506】

## Reference Example 91

3 -nitro phenol it melted (1.12 g) in N, N-dimethylformamide (22.4 ml), 4 hours it agitated with room temperature potassium carbonate (1.7 g), 4 -chloromethyl -2- (4 - chlorophenyl) - 1 and 3 -oxazole including (2.2 g).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2 - (4 - chlorophenyl) - 4 - [(3 -nitro phenoxy) methyl] - 1 and 3 -oxazole (1.3 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de 5.15 (2 H, s), 7.34 - 7.36 (1 H, m), 7.43 - 7.49 (3 H, m), 7.79 (1 H, s), 7.85 - 7.98 (2 H, m), 3.7.99 - 8.02 (2 H, m)

## 【0507】

## Reference Example 92

2 - (4 - chlorophenyl) - 4 - [(3 -nitro phenoxy) methyl] - 1 and 3 -oxazole it melted (1.3 g) in 85% ethanol (39 ml), 4 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.22 g), including reduced iron (1.1 g).

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]アニリン(0.67g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.67(2H,br), 5.03(2H,s), 6.31-6.45(3H,s), 7.08(1H,t,J=8.4Hz), 7.44(2H,d,J=8.8Hz), 7.71(1H,m), 7.98(2H,d,J=8.8Hz)

#### 【0508】

##### 参考例 93

ベンズチオアミド(15g)をエタノール(150ml)に溶解し、1,3-ジクロロケトン(15.3g)を加えて、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(クロロメチル)-2-フェニル-1,3-チアゾール(8.5g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 4.74(2H,s), 7.37-7.47(4H,m), 7.88-7.96(2H,m)

#### 【0509】

##### 参考例 94

3-ニトロフェノール(2.76g)を N,N-ジメチルホルムアミド(55.2ml)に溶解し、炭酸カリウム(4.1g)、4-(クロロメチル)-2-フェニル-1,3-チアゾール(5.0g)を加えて、室温にて 4 時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-2-フェニル 1,3-チアゾール

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - [[2 - (4 -chlorophenyl ) - 1 and 3 -oxazole -4- yl ] methoxy ] aniline (0.67 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 3.67 (2 H, br ), 5.03 (2 H, s ), 6.31 - 6.45 (3 H, s ), 7.08 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.44 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.71 (1 H, m ), 7.98 (2 H, d, J=8.8Hz )

#### [0508]

##### Reference Example 93

It melted benz thioamide (15 g ) in ethanol (150 ml ), 4 hours heating and refluxing it did 1 and 3 -dichloro ketone including (15.3 g ).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 4 - (chloromethyl ) - 2 -phenyl -1, 3- thiazole (8.5 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 4.74 (2 H, s ), 7.37 - 7.47 (4 H, m ), 7.88 - 7.96 (2 H, m )

#### [0509]

##### Reference Example 94

3 -nitro phenol it melted (2.76 g ) in N, N-dimethylformamide (55.2 ml ), 4 hours it agitated with room temperature potassium carbonate (4.1 g ), 4 - (chloromethyl ) - 2 -phenyl -1, 3- thiazole including (5.0 g ).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 4 - [ (3 -nitro phenoxy )



(5.2g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 5.34(2H,s), 7.33-7.37(2H,m), 7.84-7.88(1H,m), 7.93-7.99(3H,m)

# 【0510】

## 参考例 95

4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-2-フェニル 1,3-チアゾール(5.2g)を 85%エタノール(156ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.92g)、還元鉄(4.7g)を加え、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]アニリン(3.8g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68(2H,br), 5.23(2H,s), 6.29-6.46(3H,m), 7.07(1H,t,J=8.0Hz), 7.25-7.29(1H,m), 7.41-7.46(3H,m), 7.92-7.98(2H,m)

# 【0511】

## 参考例 96

チオフェン-2-カルボキサミド(15g)に 1,3-ジクロロケトン(14.8g)を加えて、3 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(クロロメチル)-2-チエニル-1,3-オキサゾール(8.1g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 4.55(2H,s), 7.09-7.13(1H,m), 7.43-7.46(1H,m), 7.64(1H,s), 7.68-7.70(1H,m)

# 【0512】

## 参考例 97

methyl ] - 2-phenyl 1, 3- thiazole (5.2 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 5.34 (2 H, s ), 7.33 - 7.37 (2 H, m ), 7.84 - 7.88 (1 H, m ), 7.93 - 7.99 (3 H, m )

# 【0510】

## Reference Example 95

4 - [ (3 -nitro phenoxy ) methyl ] - 2 -phenyl 1, 3- thiazole it melted (5.2 g ) in 85% ethanol (156 ml ) , 4 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.92 g ) , including reduced iron (4.7 g ) .

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] , 3 - [ (2 -phenyl -1, 3- thiazole -4- yl ) methoxy ] aniline (3.8 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 3.68 (2 H, br ), 5.23 (2 H, s ), 6.29 - 6.46 (3 H, m ), 7.07 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.25 - 7.29 (1 H, m ), 7.41 - 7.46 (3 H, m ), 7.92 - 7.98 (2 H, m )

# 【0511】

## Reference Example 96

3 hours heating and refluxing it made thiophene -2- carboxamide (15 g ) 1 and 3 -dichloro ketone including (14.8 g ) .

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] , 4 - (chloromethyl ) - 2 -thienyl -1, 3- oxazole (8.1 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 4.55 (2 H, s ), 7.09 - 7.13 (1 H, m ), 7.43 - 7.46 (1 H, m ), 7.64 (1 H, s ), 7.68 - 7.70 (1 H, m )

# 【0512】

## Reference Example 97

3-ニトロフェノール(4.7g)を N,N-ジメチルホルムアミド(46.5ml)に溶解し、炭酸カリウム(6.9g)、4-(クロロメチル)-2-チエニル-1,3-オキサゾール(8.0g)を加えて、室温にて4時間撹拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]-2-チエニル-1,3-オキサゾール(7.4g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 5.13(2H,s), 7.13(1H,dd,J=4.8Hz,2.0Hz), 7.69-7.72(2H,m), 7.84-7.89(2H,m)

#### [0513]

##### 参考例 98

3-ニトロベンズアミド(10g)に 1,3-ジクロロケトン(8.4g)を加えて、3時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(クロロメチル)-2-(3-ニトロフェニル)-1,3-オキサゾール(7.7g)を得た。

3-クロロフェノール(2.27g)を N,N-ジメチルホルムアミド(45.4ml)に溶解し、炭酸カリウム(3.2g)、4-(クロロメチル)-2-(3-ニトロフェニル)-1,3-オキサゾール(4.0g)を加えて、室温にて4時間撹拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-2-(3-ニトロフェニル)-1,3-オキサゾール(3.4g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 5.07(2H,s), 6.84-7.27(5H,m), 7.67(1H,t,J=7.8Hz), 7.82-7.83(2H,t,J=7.8Hz), 8.28-8.41(2H,m), 8.89(1H,m)

3-nitro phenol it melted (4.7 g) in N, N- dimethylformamide (46.5 ml), 4 hours it agitated with room temperature potassium carbonate (6.9 g), 4 - (chloromethyl) - 2 -thienyl -1, 3- oxazole including (8.0 g).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuomatogurafii], 4 - [(3 -nitro phenoxy) methyl] - 2 -thienyl -1, 3- oxazole (7.4 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 5.13 (2 H, s), 7.13 (1 H, dd, J=4.8Hz, 2.0Hz), 7.69 - 7.72 (2 H, m), 7.84 - 7.89 (2 H, m)

#### [0513]

##### Reference Example 98

3-nitrobenzamide 3 hours heating and refluxing it made (10 g) 1 and 3 -dichloro ketone including (8.4 g).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuomatogurafii], 4 - (chloromethyl) - 2 - (3 -nitrophenyl) - 1 and 3 -oxazole (7.7 g) wasacquired.

3 -chlorophenol it melted (2.27 g) in N, N- dimethylformamide (45.4 ml), 4 hours it agitated with room temperature potassium carbonate (3.2 g), 4 - (chloromethyl) - 2 - (3 -nitrophenyl) - 1 and 3 -oxazole including the(4.0 g).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuomatogurafii], 4 - [(3 -chlorophenoxy) methyl] - 2 - (3 -nitrophenyl) - 1 and 3 -oxazole (3.4 g) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 5.07 (2 H, s), 6.84 - 7.27 (5 H, m), 7.67 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.82 - 7.83 (2 H, t, J=7.8Hz), 8.28 - 8.41 (2 H, m), 8.89 (1 H, m)

## 【0514】

## 参考例 99

4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-2-(3-ニトロフェニル)-1,3-オキサゾール(3.4g)を85%エタノール(102ml)に溶解し、塩化カルシウム(0.57g)、還元鉄(2.9g)を加え、4時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-[4-[(3-クロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-2-イル]アニリン(1.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80(2H,br), 5.04(2H,s), 6.74-6.80(1H,m), 6.86-7.03(3H,m), 7.17-7.28(2H,m), 7.36-7.46(2H,m), 7.70(1H,m)

## 【0515】

## 参考例 100

アントラニル酸(1.0g)をアセトニトリル(20ml)に溶解し、ジメチルアミン/メタノール溶液(7.3ml)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(3.1g)を加え室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に1規定塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-アミノ-N,N-ジメチルベンズアミド(0.35g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.06(6H,s), 4.35(2H,br), 6.66-6.75(2H,m), 7.07-7.19(2H,m)

## 【0516】

## 参考例 101

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-アミノ-N,N-ジメチルベンズアミド(0.37g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を

## 【0514】

## Reference Example 99

4 - [ (3 -chlorophenoxy ) methyl ] - 2 - (3 -nitrophenyl ) - 1 and 3 -oxazole it melted (3.4 g ) in 85% ethanol (102 ml ), 4 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.57 g ), including reduced iron (2.9 g ).

After cooling, celite filtration it did in room temperature , washed with ethylacetate .

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 3 - [4 - [ (3 -chlorophenoxy ) methyl ] - 1 and 3 -oxazole -2- yl ] aniline (1.9 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 3.80 (2 H, br ), 5.04 (2 H, s ), 6.74 - 6.80 (1 H, m ), 6.86 - 7.03 (3 H, m ), 7.17 - 7.28 (2 H, m ), 7.36 - 7.46 (2 H, m ), 7.70 (1 H, m )

## 【0515】

## Reference Example 100

It melted anthranilic acid (1.0 g ) in acetonitrile (20 ml ), after adding dimethyl amine /methanol solution (7.3 ml ), 2 hours it agitated with room temperature 1 - [3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3 -ethyl carbodiimide \*acetate including (3.1 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including 1 normal hydrochloric acid .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -amino -N, N-dimethyl benzamide (0.35 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 3.06 (6 H, s ), 4.35 (2 H, br ), 6.66 - 6.75 (2 H, m ), 7.07 - 7.19 (2 H, m )

## 【0516】

## Reference Example 101

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 48 hour heating and refluxing it did after adding the(0.37 g ), including p-toluenesulfonic acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 2

加えて 48 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N,N-ジメチル-2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]ベンズアミド(0.11 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00-2.11(2H,m), 2.53(3H,s), 2.61(2H,t,J=7.4Hz), 2.98(3H,s), 3.04(3H,s), 3.36-3.46(2H,m), 5.95(1H,m), 6.75(1H,d,J=8.0Hz), 7.14(1H,td,J=7.4,1.0Hz), 7.30-7.39(2H,m), 8.53(1H,s)

[0517]

参考例 102

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(4.0g)をアセトニトリル(80ml)に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(2.2g)を加えた後、トリエチルアミン(4.1ml)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(5.7g)を加え室温にて 3 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、残渣に水を加え酢酸エチル/エーテルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-アミノ-N,N-ジメチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(1.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.05(6H,s), 4.34(2H,s), 6.75(1H,d,J=8.4Hz), 6.85-7.00(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.4Hz)

[0518]

参考例 103

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-アミノ-N,N-ジメチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(0.73g)を加えた後、パトレンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 40 時間加熱還流した。

-amino -N, N- dimethyl benzamide .

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N, N- dimethyl -2- [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amino ] benzamide (0.11 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00 - 2.11 (2 H, m ), 2.53 (3 H, s ), 2.61 (2 H, t, J=7.4Hz ), 2.98 (3 H, s ), 3.04 (3 H, s ), 3.36- 3.46 (2 H, m ), 5.95 (1 H, m ), 6.75 (1 H, d, J=8.0Hz ), 7.14 (1 H, td, J=7.4, 1.0Hz ), 7.30 - 7.39 (2 H, m ), 8.53 (1 H, s )

[0517]

Reference Example 102

2 -amino -5- it melted [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoic acid (4.0 g ) in acetonitrile (80 ml ), after adding the dimethyl amine acetate (2.2 g ), 3 hours it agitated with room temperature triethylamine (4.1 ml ), 1 - [3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3-ethyl carbodiimide \*acetate including (5.7 g ) .

It removed solvent under vacuum , in residue it extracted with ethylacetate /ether including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -amino -N, N- dimethyl -5- [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzamide (1.9 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.05 (6 H, s ), 4.34 (2 H, s ), 6.75 (1 H, d, J=8.4Hz ), 6.85 - 7.00 (4 H, m ), 7.53 (2 H, d, J=8.4Hz )

[0518]

Reference Example 103

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 40 hour heating and refluxing it did after adding the [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzamide (0.73 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 2 -amino -N, N- dimethyl -5-

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N,N-ジメチル-2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(0.28g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.09(2H,m), 2.53(3H,s), 2.68(2H,t,J=6.8Hz), 3.02(6H,s), 3.38-3.47(2H,m), 3.91-3.98(1H,m), 5.76(1H,m), 6.75(1H,d,J=8.8Hz), 7.03-7.11(4H,m), 7.59(2H,d,J=8.4Hz), 8.54(1H,s)

【0519】

参考例 104

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.79g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 40 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.28g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82-1.97(4H,m), 2.04-2.15(2H,m), 2.53(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.2Hz), 3.37-3.55(6H,m), 5.77(1H,m), 6.77(1H,d,J=9.2Hz), 7.03-7.11(4H,m), 7.59(2H,d,J=8.4Hz), 8.53(1H,s)

【0520】

参考例 105

3-トリフルオロフェノール(5.0g)をジメチルスルホキシド(64ml)に溶解し、カリウム tert-ブトキシド(4.9g)を加えた後、3-フルオロニトロベンゼン(6.4g)を加え、120 deg C にて 14 時間攪拌した。

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N, N- dimethyl -2- [ (2-methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amino ] - 5 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzamide (0.28 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 2.09 (2 H, m ), 2.53 (3 H, s ), 2.68 (2 H, t, J=6.8Hz ), 3.02 (6 H, s ), 3.38 - 3.47 (2 H, m ), 3.91 - 3.98 (1 H, m ), 5.76 (1 H, m ), 6.75 (1 H, d, J=8.8Hz ), 7.03 - 7.11 (4 H, m ), 7.59 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.54 (1 H, s )

[0519]

Reference Example 104

2-methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 40 hour heating and refluxing it did after adding the[4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (0.79 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg ) including toluene (6.0 ml ), 2 - (pyrrolidine -1-ylcarbonyl ) - 4-

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (2-methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) - 2 - (pyrrolidine -1-ylcarbonyl ) - 4 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] aniline (0.28 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) ; δ 1.82 - 1.97 (4 H, m ), 2.04 - 2.15 (2 H, m ), 2.53 (3 H, s ), 2.69 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.37 - 3.55 (6 H, m ), 5.77 (1 H, m ), 6.77 (1 H, d, J=9.2Hz ), 7.03 - 7.11 (4 H, m ), 7.59 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.53 (1 H, s )

[0520]

Reference Example 105

3-trifluoro phenol it melted (5.0 g ) in dimethyl sulfoxide (64 ml ), after adding potassium t- butoxide (4.9 g ), 14 hours it agitated with 120 deg C 3-fluoro nitrobenzene including (6.4 g ).

反応液を室温に冷却後、水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-(3-トリフルオロフェノキシ)ニトロベンゼン(7.5g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23(3H,m), 7.45-7.50(3H,m), 7.82-7.85(1H,m), 7.97-8.06(1H,m)

#### 【0521】

##### 参考例 106

3-(3-トリフルオロフェノキシ)ニトロベンゼン(7.5g)に 85%エタノール溶液(225ml)を加え、塩化カルシウム(1.47g)、還元鉄(7.4g)を加えて、3 時間加熱還流した。

反応液を室温に冷却後、減圧下エタノールを除去し、セライトろ過して酢酸エチルにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-(3-トリフルオロフェノキシ)アニリン(5.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.73(2H,br), 6.33-6.51(3H,m), 7.09-7.45(5H,m)

#### 【0522】

##### 参考例 107

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、3-(3-トリフルオロフェノキシ)アニリン(0.57g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて 36 時間加熱還流した。

反応液を室温に冷却後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メ

reaction mixture in room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition to underwater.

You washed with 1 normal sodium hydroxide, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatoguraffi], 3-(3-trifluorophenoxy) nitrobenzene (7.5 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 7.23 (3 H, m), 7.45 - 7.50 (3 H, m), 7.82 - 7.85 (1 H, m), 7.97 - 8.06 (1 H, m)

#### [0521]

##### Reference Example 106

3 - 3 hours refluxing with heating it did in (3-trifluorophenoxy) nitrobenzene (7.5 g) including 85% ethanol solution (225 ml), the calcium chloride (1.47 g), including reduced iron (7.4 g).

reaction mixture it removed ethanol after cooling and under vacuum in room temperature, celite filtration did and washed with ethylacetate.

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatoguraffi], 3-(3-trifluorophenoxy) aniline (5.0 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 3.73 (2 H, br), 6.33 - 6.51 (3 H, m), 7.09 - 7.45 (5 H, m)

#### [0522]

##### Reference Example 107

2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrimido [4 and 5-b] azepine-5-on (0.20 g) 36 hour heating and refluxing it did after adding the (3-trifluorophenoxy) aniline (0.57 g), including p-toluenesulfonic acid monohydrate (43 mg) including toluene (6.0 ml), 3 -.

reaction mixture in room temperature after cooling, was extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

チル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-3-(3-トリフルオロフェノキシ)アニリン(0.29g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.10(2H,m), 2.54(3H,s), 2.66(2H,d,J=7.2Hz), 3.38-3.48(2H,m), 5.66(1H,m), 6.46-6.49(1H,m), 6.58-6.64(1H,m), 6.75-6.81(1H,m), 7.18-7.49(5H,m), 8.71(1H,s)

【0523】

#### 参考例 108

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(3.8g)をアセトニトリル(75ml)に溶解し、モルホリン(3.3ml)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(3.6g)を加え室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に1規定塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。

5%重層水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(2.35g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.62-3.75(8H,m), 4.34(2H,br), 6.76(1H,d,J=8.8Hz), 6.82(1H,d,J=2.6Hz), 6.90-6.99(3H,m), 7.53(2H,d,J=8.4Hz)

【0524】

#### 参考例 109

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.83g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて36時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.23

[shirikagerukaramukuromatogurafii], N-(2-methyl-6,7,8,9-[tetrohidoropirimido][4 and 5-b]azepine-5-ylidene)-3-(3-trifluoro phenoxy) aniline (0.29 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 1.97 - 2.10 (2 H, m), 2.54 (3 H, s), 2.66 (2 H, d, J=7.2Hz), 3.38 - 3.48 (2 H, m), 5.66 (1 H, m), 6.46 - 6.49 (1 H, m), 6.58 - 6.64 (1 H, m), 6.75 - 6.81 (1 H, m), 7.18 - 7.49 (5 H, m), 8.71 (1 H, s)

【0523】

#### Reference Example 108

2-amino-5- it melted [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] benzoic acid (3.8 g) in acetonitrile (75 ml), after adding the morpholine (3.3 ml), 2 hours it agitated with room temperature 1 - [3 - (dimethylamino) propyl] - 3-ethyl carbodiimide \*acetate including (3.6 g).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including 1 normal hydrochloric acid.

With 5% aqueous sodium bicarbonate, saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2 - (morpholine-4-ylcarbonyl) - 4 - [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] aniline (2.35 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 3.62 - 3.75 (8 H, m), 4.34 (2 H, br), 6.76 (1 H, d, J=8.8Hz), 6.82 (1 H, d, J=2.6Hz), 6.90 - 6.99 (3 H, m), 7.53 (2 H, d, J=8.4Hz)

【0524】

#### Reference Example 109

2-methyl-6,7,8,9- to [tetrohidoropirimido][4 and 5-b] azepine-5-on (0.20 g) 36 hour heating and refluxing it did after adding the [4 - (trifluoromethyl) phenoxy] aniline (0.83 g), including p-toluenesulfonic acid \*monohydrate (43 mg) including toluene (6.0 ml), 2 - (morpholine-4-ylcarbonyl) - 4-

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N-(2-methyl-6,7,8,9-[tetrohidoropirimido][4 and 5-b]azepine-5-ylidene)-2-(morpholine-4-ylcarbonyl)-4-[4-(trifluoromethyl)

g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.23(2H,m), 2.55(3H,s), 2.66(2H,m), 3.38(2H,m), 3.64-3.76(6H,m), 5.66(1H,m), 6.73(1H,dd,J=8.0,1.0Hz), 7.03-7.11(4H,m), 7.60(2H,d,J=8.6Hz), 8.63(1H,s)

【0525】

参考例 110

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(3.0g)をアセトニトリル(60ml)に溶解し、ピペリジン-4-カルボン酸エチル(3.2g)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(3.9g)を加え室温にて 3 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に 1 規定塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。

5%重層水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-[2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル(2.4g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.0Hz), 1.64-1.81(2H,m), 1.91-2.01(2H,m), 2.57(1H,m), 3.00-3.14(2H,m), 4.07-4.22(2H,m), 4.15(2H,q,J=7.0Hz), 6.75(1H,d,J=8.4Hz), 6.82(1H,d,J=2.6Hz), 6.90-7.00(3H,m), 7.53(2H,d,J=8.8Hz)

【0526】

参考例 111

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.40g)にトルエン(12.0ml)を加え、1-[2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル(2.0g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(86mg)を加えて 36 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エ

phenoxy ] aniline (0.23 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de 1.89 - 2.23 (2 H, m ), 2.55 (3 H, s ), 2.66 (2 H, m ), 3.38 (2 H, m ), 3.64 - 3.76 (6 H, m ), 5.66 (1 H, m ), 6.73 (1 H, dd, J=8.0, 1.0Hz ), 7.03 - 7.11 (4 H, m ), 7.60 (2 H, d, J=8.6Hz ), 8.63 (1 H, s )

【0525】

Reference Example 110

2 -amino -5- it melted [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoic acid (3.0 g ) in acetonitrile (60 ml ), after adding the piperidine -4- carboxylic acid ethyl (3.2 g ), 3 hours it agitated with room temperature 1 - [3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3 -ethyl carbodiimide \*acetate including (3.9 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including 1 normal hydrochloric acid .

With 5% aqueous sodium bicarbonate , saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 1 - [2 -amino -5- [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoyl ] piperidine -4- carboxylic acid ethyl (2.4 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de 1.26 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.64 - 1.81 (2 H, m ), 1.91 - 2.01 (2 H, m ), 2.57 (1 H, m ), 3.00 - 3.14 (2 H, m ), 4.07 - 4.22 (2 H, m ), 4.15 (2 H, q, J=7.0Hz ), 6.75 (1 H, d, J=8.4Hz ), 6.82 (1 H, d, J=2.6Hz ), 6.90 - 7.00 (3 H, m ), 7.53 (2 H, d, J=8.8Hz )

【0526】

Reference Example 111

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.40 g ) 36 hour heating and refluxing it did after adding the [2 -amino -5- [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoyl ] piperidine -4- carboxylic acid ethyl (2.0 g ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (86 mg ) including toluene (12.0 ml ), 1 -.

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 1 - [2 - [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amino ] - 5 - [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ]



チル(0.66g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=7.0Hz), 1.61(2H,m), 1.86-2.05(3H,m), 2.24(1H,m), 2.45-2.78(4H,m), 2.53(3H,s), 2.95(1H,m), 3.40(2H,q,J=7.0Hz), 3.66-3.75(1H,m), 4.35(1H,m), 5.73(1H,m), 6.73(1H,d,J=8.0Hz), 7.03-7.11(4H,m), 7.10(2H,d,J=8.8Hz), 8.55(1H,br)

【0527】

参考例 112

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、N-[3-(アミノフェノキシ)フェニル]アセトアミド(0.89g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(64mg)を加えて 60 時間加熱還流した。

反応液を室温に冷却後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[3-[3-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(0.18g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.10(2H,m), 2.15(3H,s), 2.53(3H,s), 2.65(2H,t,J=7.0Hz), 3.37-3.47(2H,m), 5.62(1H,m), 6.44-6.47(1H,m), 6.54(1H,d,J=7.8Hz), 6.73-6.79(2H,m), 7.23-7.35(5H,m), 8.69(1H,s)

【0528】

参考例 113

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(5.1g)をアセトニトリル(102ml)に溶解し、N-(2-メトキシエチル)-N-プロピルアミン(4.0g)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(6.5g)を加え室温にて 3 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に 1 規定塩酸を加え酢酸エチルにて抽出した。

5%重層水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-アミノ

benzoyl ] piperidine -4- carboxylic acid ethyl (0.66 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3 H, t, J=7.0Hz), 1.61 (2 H, m), 1.86 - 2.05 (3 H, m), 2.24 (1 H, m), 2.45 - 2.78 (4 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.95 (1 H, m), 3.40 (2 H, q, J=7.0Hz), 3.66 - 3.75 (1 H, m), 4.35 (1 H, m), 5.73 (1 H, m), 6.73 (1 H, d, J=8.0Hz), 7.03 - 7.11 (4 H, m), 7.10 (2 H, d, J=8.8Hz), 8.55 (1 H, br)

[0527]

Reference Example 112

2 -methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 60 hour heating and refluxing it did after adding the N- [3 - (aminophenoxy ) phenyl ] acetamide (0.89 g ) including toluene (6.0 ml ), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (64 mg ).

reaction mixture in room temperature after cooling, in reaction mixture was extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukumatogurafii ], N- [3 - [3 - [ (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amino ] phenoxy ] phenyl ] acetamide (0.18 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97 - 2.10 (2 H, m), 2.15 (3 H, s), 2.53 (3 H, s), 2.65 (2 H, t, J=7.0Hz), 3.37 - 3.47 (2 H, m), 5.62 (1 H, m), 6.44 - 6.47 (1 H, m), 6.54 (1 H, d, J=7.8Hz), 6.73 - 6.79 (2 H, m), 7.23 - 7.35 (5 H, m), 8.69 (1 H, s)

[0528]

Reference Example 113

2 -amino -5- it melted [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoic acid (5.1 g ) in acetonitrile (102 ml ), 3 hours itagitated with room temperature N- (2 -methoxyethyl ) -N-propyl amine after adding (4.0 g ), 1 -[3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3 -ethyl carbodiimide acetate including (6.5 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including 1 normal hydrochloric acid .

With 5% aqueous sodium bicarbonate , saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

N-(2-メトキシエチル)-N-プロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(2.4g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.83(3H,m), 1.55(2H,m), 3.22-3.43(2H,m), 3.32(3H,s), 3.59(4H,br), 4.22(2H,br), 6.88-6.99(3H,m), 7.52(2H,d,J=9.2Hz)

#### 【0529】

##### 参考例 114

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-アミノ-N-(2-メトキシエチル)-N-プロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(0.89g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(64mg)を加えて 60 時間加熱還流した。

反応液を室温に冷却後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メトキシメチル)-2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]-N-プロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンズアミド(0.17g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.78(3H,t,J=7.2Hz), 1.55(2H,m), 1.97-2.18(2H,m), 2.53(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.2Hz), 3.21(3H,s), 3.31(2H,m), 3.34-3.50(4H,m), 5.65(1H,m), 6.69-6.78(1H,m), 6.99-7.11(4H,m), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 8.63(1H,s)

#### 【0530】

##### 参考例 115

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(4.0g)をアセトニトリル(80ml)に溶解し、1-アセチルピペリジン(3.5g)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(5.7g)を加え室温にて 3 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチル/エーテルにて抽出した。

飽和重層水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-[(4-ア

[shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2-amino -N- (2-methoxyethyl ) -N- propyl -5- [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzamide (2.4 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de 0.83 (3 H, m ), 1.55 (2 H, m ), 3.22 - 3.43 (2 H, m ), 3.32 (3 H, s ), 3.59 (4 H, br ), 4.22 (2 H, br ), 6.88 - 6.99 (3 H, m ), 7.52 (2 H, d, J=9.2Hz )

#### [0529]

##### Reference Example 114

2-methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.20 g ) 60 hour heating and refluxing it did after adding the [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzamide (0.89 g ), including p-toluenesulfonic acid \*monohydrate (64 mg ) including toluene (6.0 ml ), 2-amino -N- (2-methoxyethyl ) -N- propyl -5-.

reaction mixture in room temperature after cooling, in reaction mixture was extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (2-methoxymethyl ) -2 - [ (2-methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-ylidene ) amino ] -N- propyl -5- [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzamide (0.17 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); de 0.78 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.55 (2 H, m ), 1.97 - 2.18 (2 H, m ), 2.53 (3 H, s ), 2.70 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.21 (3 H, s ), 3.31 (2 H, m ), 3.34 - 3.50 (4 H, m ), 5.65 (1 H, m ), 6.69 - 6.78 (1 H, m ), 6.99 - 7.11 (4 H, m ), 7.59 (2 H, d, J=8.8Hz ), 8.63 (1 H, s )

#### [0530]

##### Reference Example 115

2-amino -5- it melted [4 - (trifluoromethyl ) phenoxy ] benzoic acid (4.0 g ) in acetonitrile (80 ml ), 3 hours it agitated with room temperature 1-acetyl piperidine after adding (3.5 g ), 1 - [3 - (dimethylamino ) propyl ] - 3-ethyl carbodiimide \*acetate including (5.7 g ).

It removed solvent under vacuum , in residue which is acquired it extracted with ethylacetate /ether including 1 normal hydrochloric acid .

With saturated aqueous sodium bicarbonate , saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

セチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(1.8g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.12(3H,s), 3.48-3.64(8H,m), 4.32(2H,s), 6.77(1H,d,J=8.8Hz), 6.83(1H,d,J=2.8Hz), 6.93-6.99(3H,m), 7.54(2H,d,J=8.8Hz)

# [0531]

## 参考例 116

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.20g)にトルエン(6.0ml)を加え、2-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.92g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて36時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アニリン(0.24g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-1.88(2H,m), 2.07(3H,s), 2.54(3H,s), 2.68(2H,m), 3.35-3.68(8H,m), 3.72-3.78(2H,m), 5.68(1H,m), 6.74(1H,dd,J=9.8,5.8Hz), 7.02-7.11(4H,m), 7.61(2H,d,J=5.8Hz), 8.56(1H,s)

# [0532]

## 参考例 117

2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]安息香酸(4.0g)をアセトニトリル(80ml)に溶解し、1-(エトキシカルボニルメチル)ピペラジン(4.6g)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(4.6g)を加え室温にて3時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチル/エーテルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、[4-[2-ア

[shirikagerukaramukuromatogurafii], 2-[4-(4-acetyl piperazine-1-yl) carbonyl]-4-[4-(trifluoromethyl) phenoxy] aniline (1.8 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.12 (3 H, s), 3.48 - 3.64 (8 H, m), 4.32 (2 H, s), 6.77 (1 H, d, J=8.8Hz), 6.83 (1 H, d, J=2.8Hz), 6.93- 6.99 (3 H, m), 7.54 (2 H, d, J=8.8Hz)

# [0531]

## Reference Example 116

2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrimido [4 and 5-b] azepine-5-on (0.20 g) 36 hour heating and refluxing it did after adding the [4-(trifluoromethyl) phenoxy] aniline (0.92 g), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (43 mg) including toluene (6.0 ml), 2-[4-(4-acetyl piperazine-1-yl) carbonyl]-4-

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 2-[4-(4-acetyl piperazine-1-yl) carbonyl]-N-(2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrimido [4 and 5-b] azepine-5-ylidene)-4-[4-(trifluoromethyl) phenoxy] aniline (0.24 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83 - 1.88 (2 H, m), 2.07 (3 H, s), 2.54 (3 H, s), 2.68 (2 H, m), 3.35 - 3.68 (8 H, m), 3.72 - 3.78 (2 H, m), 5.68 (1 H, m), 6.74 (1 H, dd, J=9.8, 5.8Hz), 7.02 - 7.11 (4 H, m), 7.61 (2 H, d, J=5.8Hz), 8.56 (1 H, s)

# [0532]

## Reference Example 117

2-amino-5-[4-(trifluoromethyl) phenoxy] benzoic acid (4.0 g) in acetonitrile (80 ml), 3 hours itagitated with room temperature 1 - after adding (ethoxy carbonyl methyl) piperazine (4.6 g), 1-[3-(dimethylamino) propyl]-3-ethyl carbodiimide \*acetate including (4.6 g).

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate /ether including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with

ミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]酢酸エチル(3.2g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27(3H,t,J=7.2Hz), 2.59-2.64(2H,t,J=4.8Hz), 3.24(2H,s), 3.67(4H,m), 4.30(2H,br), 6.72-6.83(2H,m), 6.89-6.98(3H,m), 7.53(2H,d,J=8.4Hz)

【0533】

#### 参考例 118

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.40g)にトルエン(12.0ml)を加え、[4-[2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]酢酸エチル(2.0g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(43mg)を加えて48時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、[4-[2-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イルデン)アミノ]-5-[4-[2-アミノ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]酢酸エチル(0.37g)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.0Hz), 1.82-1.89(2H,m), 2.45-2.72(6H,m), 2.54(3H,m), 3.17(2H,s), 3.34-3.57(4H,m), 3.71-3.80(2H,m), 4.12(2H,q,J=7.0Hz), 5.66(1H,m), 6.71-6.75(1H,m), 7.00-7.11(4H,m), 7.60(2H,d,J=8.8Hz), 8.62(1H,s)]

【0534】

#### 参考例 119

2-アミノ-5-(4-ニトロフェノキシ)安息香酸(6.0g)をアセトニトリル(120ml)に溶解し、ピロリジン(3.4ml)を加えた後、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(8.5g)を加え室温にて2時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、残渣に水を加え酢酸エチル/エーテルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アニリン(1.4g)を得た。

[shirikagerukaramukuromatogurafii], [4-[2-amino-5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]benzoyl]piperazine-1-yl]ethylacetate (3.2 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 1.27 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.59 - 2.64 (2 H, t, J=4.8Hz), 3.24 (2 H, s), 3.67 (4 H, m), 4.30 (2 H, br), 6.72- 6.83 (2 H, m), 6.89 - 6.98 (3 H, m), 7.53 (2 H, d, J=8.4Hz)

【0533】

#### Reference Example 118

2-methyl-6,7,8,9-to [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5-b] azepine-5-on (0.40 g) 48 hour heating and refluxing it did after adding the [4-[2-amino-5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]benzoyl]piperazine-1-yl]ethylacetate (2.0 g) including toluene (12.0 ml), including p-toluenesulfonic acid \*monohydrate (43 mg).

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

To remove solvent under vacuum, to refine residue which is acquired with [shirikagerukaramukuromatogurafii], [4-[2-[(2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrimido] [4 and 5-b] azepine-5-ylidene) amino]-5-[4-[2-amino-5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]benzoyl]piperazine-1-yl]ethylacetate (0.37 g) was acquired. <sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 1.26 (3 H, t, J=7.0Hz), 1.82 - 1.89 (2 H, m), 2.45 - 2.72 (6 H, m), 2.54 (3 H, m), 3.17 (2 H, s), 3.34 - 3.57 (4 H, m), 3.71 - 3.80 (2 H, m), 4.12 (2 H, q, J=7.0Hz), 5.66 (1 H, m), 6.71 - 6.75 (1 H, m), 7.00 - 7.11 (4 H, m), 7.60 (2 H, d, J=8.8Hz), 8.62 (1 H, s)]

【0534】

#### Reference Example 119

2-amino-5- it melted (4-nitro phenoxy) benzoic acid (6.0 g) in acetonitrile (120 ml), after adding the pyrrolidine (3.4 ml), 2 hours it agitated with room temperature 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethyl carbodiimide \*acetate including (8.5 g).

It removed solvent under vacuum, in residue it extracted with ethylacetate /ether including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 4-(4-nitro phenoxy)-2-(pyrrolidine-1-ylcarbonyl) aniline (1.4 g) was acquired.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92(4H,m), 3.39-3.68(4H,m), 4.65(2H,br), 6.76(1H,d,J=8.4Hz), 6.90-6.99(4H,m), 8.17(2H,d,J=9.2Hz)

【0535】

参考例 120

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.47g)にトルエン(14ml)を加え、4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アニリン(1.4g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(0.20g)を加えて 48 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-(1-ピロリジンカルボニル)アニリン(0.15g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82-1.92(4H,m), 2.04-2.18(2H,m), 2.54(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.0Hz), 3.37-3.55(6H,m), 3.71-3.78(1H,m), 5.61(1H,m), 6.80(1H,d,J=8.8Hz), 7.04-7.11(4H,m), 8.23(2H,d,J=9.6Hz), 8.54(1H,s)

【0536】

参考例 121

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(5.2g)をテトラヒドロフラン/メタノール(208ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(1.34g)を加えて、室温にて 1 時間攪拌した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オールを得た。

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オール(3.6g)をトルエン(142ml)に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(3.6ml)、ジフェニルホスホリルアジド(5.1ml)を加えて、室温にて 12 時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 1.92 (4 H, m), 3.39 - 3.68 (4 H, m), 4.65 (2 H, br), 6.76 (1 H, d, J=8.4Hz), 6.90 - 6.99 (4 H, m), 8.17 (2 H, d, J=9.2Hz)

【0535】

Reference Example 120

2-methyl -6, 7, 8, 9- to [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.47 g) 48 hour heating and refluxing it did after adding the(pyrrolidine -1- ylcarbonyl ) aniline (1.4 g), including p-toluenesulfonic acid acid \*monohydrate (0.20 g) including toluene (14 ml), 4 - (4 -nitro phenoxy) - 2-.

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], N- (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene ) - 4 - (4 -nitro phenoxy) - 2 - (1 -pyrrolidinyl carbonyl ) aniline (0.15 g ) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 1.82 - 1.92 (4 H, m), 2.04 - 2.18 (2 H, m), 2.54 (3 H, s), 2.69 (2 H, t, J=7.0Hz), 3.37 - 3.55 (6 H, m), 3.71 - 3.78 (1 H, m), 5.61 (1 H, m), 6.80 (1 H, d, J=8.8Hz), 7.04 - 7.11 (4 H, m), 8.23 (2 H, d, J=9.6Hz), 8.54 (1 H, s)

【0536】

Reference Example 121

2-methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (5.2 g) in tetrahydrofuran /methanol (208 ml), 1 hour itagitated with room temperature including sodium borohydride \* (1.34 g).

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2-methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ol was acquired.

2-methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ol (3.6 g) in toluene (142 ml), 12 hours itagitated with room temperature 1 and 8-diazabicyclo [5.4.0] - 7-undecene (3.6 ml), including the diphenyl phosphoryl azide azido (5.1 ml).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-アジド-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン(2.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  1.88-2.05(3H,m), 2.13-2.21(1H,m), 2.49(3H,s), 3.19-3.25(1H,m), 3.55-3.67(1H,m), 4.65-4.70(1H,m), 5.50(1H,br), 8.12(1H,s)

【0537】

#### 参考例 122

5-アジド-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン(2.1g)をメタノール(42ml)に溶解し、窒素雰囲気下 10%パラジウム/カーボン(0.42g)を加えて、水素雰囲気下室温にて 12 時間攪拌した。

反応液をセライトろ過し、メタノールにて洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(1.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  1.65-1.92(4H,m), 2.28(3H,s), 3.21-3.26(2H,m), 4.00-4.05(1H,m), 6.85(1H,m), 8.08(1H,s)

【0538】

#### 参考例 123

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.15g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)に溶解し、炭酸カリウム(163mg)、2-フルオロニトロベンゼン(106  $\mu\text{l}$ )を加え、80 deg C にて 16 時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メチル-N-(2-ニトロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(191mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  1.81-2.09(4H,m), 2.49(3H,

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 5 -azido -2- methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydroxypirimido ] [4 and 5 -b ] azepine (2.1 g ) was acquired.

$^1\text{H-nmr}(\text{CDCl}_3) \delta$  1.88 - 2.05 (3 H, m ), 2.13 - 2.21 (1 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.19 - 3.25 (1 H, m ), 3.55 - 3.67 (1 H, m ), 4.65 - 4.70 (1 H, m ), 5.50 (1 H, br ), 8.12 (1 H, s )

【0537】

#### Reference Example 122

5 -azido -2- methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetrahydroxypirimido ] [4 and 5 -b ] azepine (2.1 g ) in methanol (42 ml ), 12 hours itagitated with room temperature under hydrogen atmosphere including 10% palladium /carbon (0.42 g ) under nitrogen atmosphere .

celite filtration it did reaction mixture , washed with methanol .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydroxypirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (1.0 g ) was acquired.

$^1\text{H-nmr}(\text{DMSO}-d_6) \delta$  1.65 - 1.92 (4 H, m ), 2.28 (3 H, s ), 3.21 - 3.26 (2 H, m ), 4.00 - 4.05 (1 H, m ), 6.85 (1 H, m ), 8.08 (1 H, s )

【0538】

#### Reference Example 123

2 -methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetrahydroxypirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (0.15 g ) in N, N- dimethylformamide (3.0 ml ), 16 hours itagitated with 80 deg C potassium carbonate (163 mg ), 2 -fluoro nitrobenzene including (106;  $\mu\text{l}$  ).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ], 2 -methyl -N- (2 -nitrophenyl ) - 6, 7, 8 and 9 - [tetrahydroxypirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-amine (191 mg ) was acquired.

$^1\text{H-nmr}(\text{CDCl}_3) \delta$  1.81 - 2.09 (4

m), 3.36-3.53(2H,m), 4.78-4.89(1H,m), 5.29(1H,m), 6.64-6.72(2H,m), 7.39(1H,m), 8.08(1H,s), 8.19(1H,dd,J=8.8,1.8Hz), 8.36(1H,d,J=7.0Hz)

## 【0539】

## 参考例 124

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(70mg)を 1-メチル-2-ピロリドン(2.1 ml)に溶解し、トリエチルアミン(82  $\mu$ l)、2,4-ジフルオロニトロベンゼン(63mg)を加え、60 deg C にて 12 時間攪拌した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2-メチル-6,7,8,9-テトラピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(52mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.94-2.11(2H,m), 2.18-2.25(2H,m), 2.49(3H,m), 3.39-3.49(2H,m), 4.73-4.83(1H,m), 5.55(1H,m), 6.34-6.47(2H,m), 8.07(1H,s), 8.20-8.29(1H,m), 8.49-8.53(1H,m)

## 【0540】

## 参考例 125

N-[5-(3-クロロフェノキシ)-2-ニトロフェニル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-アミン(0.38g)を 85%エタノール(11.4ml)に溶解し、塩化カルシウム(50mg)、還元鉄(0.20g)を加え、4 時間加熱還流した。

室温に冷却後、セライトろ過して酢酸エチルで洗浄した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(3-クロロフェノキシ)-N<sup>2</sup>-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(90mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.88-2.21(4H,m), 2.47(3H,s), 3.26(2H,br), 3.40(2H,m), 3.99(1H,m), 4.57(1

H, m), 2.49 (3 H, m), 3.36 - 3.53 (2 H, m), 4.78 - 4.89 (1 H, m), 5.29 (1 H, m), 6.64 - 6.72 (2 H, m), 7.39 (1 H, m), 8.08 (1 H, s), 8.19 (1 H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 8.36 (1 H, d, J=7.0Hz)

## [0539]

## Reference Example 124

2-methyl -6, 7, 8, 9- 1-methyl -2- pyrrolidone it melted [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (70 mg) in (2.1 ml), 12 hours itagitated with 60 deg C triethylamine (82;mu l), 2 and 4 -difluoro nitrobenzene including (63 mg).

In room temperature after cooling, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], N- (5 -fluoro -2-nitrophenyl) - 2-methyl -6, 7, 8, 9- [tetra-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (52 mg) wasacquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.94 - 2.11 (2 H, m), 2.18 - 2.25 (2 H, m), 2.49 (3 H, m), 3.39 - 3.49 (2 H, m), 4.73 - 4.83 (1 H, m), 5.55 (1 H, m), 6.34 - 6.47 (2 H, m), 8.07 (1 H, s), 8.20 - 8.29 (1 H, m), 8.49- 8.53 (1 H, m)

## [0540]

## Reference Example 125

N- [5 - (3 -chlorophenoxy) - 2 -nitrophenyl] - 2-methyl -6, 7, 8, 9- it melted [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-amine (0.38 g) in 85% ethanol (11.4 ml), 4 hours heating and refluxing it did calcium chloride (50 mg), including reduced iron (0.20 g).

After cooling, celite filtration doing in room temperature, you washed with the ethylacetate.

It removed solvent under vacuum, in residue which is acquired it extracted with ethylacetate including water.

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate.

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired wasrefined with [shirikagerukaramukuromatogurafii], 4 - (3 -chlorophenoxy) -N<sup>2</sup>- (2-methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-yl) benzene -1, 2- diamine (90 mg) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>);de 1.88 - 2.21 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.26 (2 H, br), 3.40 (2 H, m), 3.99 (1

H,m), 5.16(1H,m), 6.22(1H,d,J=2.6Hz), 6.33(1H,dd,J=8.2,2.6Hz), 6.74-6.80(1H,m), 6.85-7.00(2H,m), 7.17(1H,t,J=8.2Hz), 8.09(1H,s)

【0541】

参考例 126

2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.30g)にトルエン(9.0ml)を加え、N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]-4-クロロベンズアミド(1.15g)を加えた後、パラトルエンスルホン酸・一水和物(64mg)を加えて 24 時間加熱還流した。

室温に冷却後、反応液を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。

減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-クロロ-N-[3-[3-[(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イリデン)アミノ]フェノキシ]フェニル]ベンズアミド(135mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.11(2H,m), 2.53(3H,s), 2.66(2H,t,J=7.0Hz), 3.37-3.46(2H,m), 5.61(1H,m), 6.47-6.58(2H,m), 6.75-6.87(2H,m), 6.75-6.87(2H,m), 7.27-7.48(6H,m), 7.72-7.81(2H,m), 7.89(1H,s), 8.69(1H,s)

【0542】

参考例 127

エチル (5-アジド-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.27g)のエタノール溶液(5ml)に Pd/C(10%, 30mg)を加えて系内を水素で置換し、室温で 12 時間攪拌した。

セライトを通じてろ過し、ろ液を濃縮してエチル (5-アミノ-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.24g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.28(3H,t,J=7.2Hz), 1.80-1.90(1H,m), 1.98-2.09(1H,m), 2.44(3H,s), 3.38-3.46(1H,m), 3.58-3.66(1H,m), 4.02(1H,t,J=4.8Hz), 4.21(2H,q,J=7.2Hz), 4.33(1H,d,J=17.7Hz), 4.43(1H,d,J=17.7Hz), 8.07(1H,s).

【0543】

参考例 128

H, m), 4.57(1 H, m), 5.16 (1 H, m), 6.22 (1 H, d, J=2.6Hz), 6.33 (1 H, dd, J=8.2, 2.6Hz), 6.74 - 6.80 (1 H, m), 6.85 - 7.00 (2 H, m), 7.17(1 H, t, J=8.2Hz), 8.09 (1 H, s)

【0541】

Reference Example 126

2-methyl -6, 7, 8, 9- 24 hour heating and refluxing it did in [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-on (0.30 g) after adding the(1.15 g), including p-toluenesulfonic acid \*monohydrate (64 mg) including toluene (9.0 ml), N- [3 - (3 -nitro phenoxy) phenyl] - 4-chlorobenzamide .

In room temperature after cooling, it extracted with ethylacetate in addition reaction mixture to in sodium bicarbonate-saturated water .

With saturated saline after washing, it dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with [shirikagerukaramukuromatoguraffi], 4 -chloro -N- [3 - [3 - [(2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimido] [4 and 5 -b] azepine -5-ylidene) amino] phenoxy] phenyl] benzamide (135 mg) was acquired.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>); δ 1.97 - 2.11 (2 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.66 (2 H, t, J=7.0Hz), 3.37 - 3.46 (2 H, m), 5.61 (1 H, m), 6.47 - 6.58 (2 H, m), 6.75 - 6.87 (2 H, m), 6.75 - 6.87 (2 H, m), 7.27 - 7.48 (6 H, m), 7.72 - 7.81 (2 H, m), 7.89 (1 H, s), 8.69 (1 H, s)

【0542】

Reference Example 127

In ethanol solution (5 ml) of ethyl (5 -azido -2- methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) acetate (0.27 g) it substituted inside of system with hydrogen including Pd /C (10% and 30 mg), 12 hours agitated with room temperature .

It filtered via celite, concentrated filtrate and it acquired the ethyl (5 -amino -2- methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) acetate (0.24 g) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.28 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.80 - 1.90 (1 H, m), 1.98 - 2.09 (1 H, m), 2.44 (3 H, s), 3.38 - 3.46 (1 H, m), 3.58 - 3.66 (1 H, m), 4.02 (1 H, t, J=4.8Hz), 4.21 (2 H, q, J=7.2Hz), 4.33 (1 H, d, J=17.7Hz), 4.43 (1 H, d, J=17.7Hz), 8.07 (1 H, s).

【0543】

Reference Example 128



エチル (5-アミノ-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.24g)、3-フェノキシ安息香酸(0.32g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.29g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.29g)を加えて室温で5時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみ)に付し、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルで洗ってエチル [2-メチル-5-(3-フェノキシベンゾイル)アミノ]-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(0.36g)を無色結晶として得た。

mp. 162-163 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.29(3H,t,J=7.2Hz), 2.05-2.17(1H,m), 2.21-2.30(1H,m), 2.45(3H,s), 3.39-3.46(1H,m), 3.53-3.61(1H,m), 4.07(1H,d,J=17.7Hz), 4.20(2H,q,J=7.2Hz), 4.73(1H,d,J=17.7Hz), 5.25-5.30(1H,m), 6.47(1H,d,J=7.5Hz), 6.99-7.02(2H,m), 7.10-7.15(2H,m), 7.33-7.41(3H,m), 7.47-7.50(2H,m), 8.07(1H,s).

【0544】

参考例 129

エチル [2-メチル-5-(メチル(3-フェノキシベンゾイル)アミノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(0.15g)のテトラヒドロフラン溶液(2ml)に 1N 水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、70 deg C で90分攪拌した。

酢酸を加えて pH4 とし、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層に食塩を加えて飽和とし、テトラヒドロフランで3回抽出した。

有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残渣を酢酸エチルで洗って[2-メチル-5-(メチル(3-フェノキシベンゾイル)アミノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(72mg)を無色結晶として得た。

mp. 238-239 deg C(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz) δ 1.8-2.2(2H,m), 2.32(3H,brs), 2.69(3H,brs), 3.2-3.7(2H,m), 4.0-4.5(2H,m), 4.78(0.5H,brs), 5.62(0.5H,brs), 6.8-7.6(9H,m), 7.80(1H,brs).

ethyl (5-amino-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetate (0.24 g ), 3 -phenoxy benzoic acid (0.32 g ), 1 -hydroxybenzotriazole monohydrate in N, N- dimethylformamide solution (5 ml ) of (0.29 g ) 5 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (0.29 g ).

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuomatogurafii ] (Only basic , ethylacetate ), concentrated, washed residue with the isopropyl ether and it acquired ethyl [2 -methyl -5- (3 -phenoxy benzoyl ) amino ) -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetate (0.36 g ) as colorless crystal .

mp.162-163deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.29 (3 H, t, J=7.2Hz ), 2.05 - 2.17 (1 H, m ), 2.21 - 2.30 (1 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.39 -3.46 (1 H, m ), 3.53 - 3.61 (1 H, m ), 4.07 (1 H, d, J=17.7Hz ), 4.20 (2 H, q, J=7.2Hz ), 4.73 (1 H, d, J=17.7Hz ), 5.25 - 5.30 (1 H, m ), 6.47 (1 H, d, J=7.5Hz ), 6.99 - 7.02 (2 H, m ), 7.10 - 7.15 (2 H, m ), 7.33 - 7.41 (3 H, m ), 7.47 - 7.50 (2 H, m ), 8.07 (1 H, s ).

[0544]

Reference Example 129

In tetrahydrofuran solution (2 ml ) of ethyl [2 -methyl -5- (methyl (3 -phenoxy benzoyl ) amino ) - 6 and 7 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetate (0.15 g ) 90 minutes it agitated with 70 deg C including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (2 ml ).

It made pH 4 including acetic acid , separating it did including the water and ethylacetate .

It made saturated in water layer including salt , thrice extracted with tetrahydrofuran .

It adjusted organic layer , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, washed residue with ethylacetate and it acquired the [2 -methyl -5- (methyl (3 -phenoxy benzoyl ) amino ) - 6 and 7 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (72 mg ) as colorless crystal .

mp.238-239deg C (Disassembly)

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>, 300MHz );de 1.8 - 2.2 (2 H, m ), 2.32 (3 H, brs ), 2.69 (3 H, brs ), 3.2 - 3.7 (2 H, m ), 4.0 - 4.5 (2 H, m ), 4.78 (0.5 H, brs ), 5.62 (0.5 H, brs ), 6.8 - 7.6 (9 H, m ), 7.80 (1 H, brs ).

## 【0545】

## 参考例 130

チオモルホリン(15g)をトリエチルアミン(120ml)に溶かし、クロロアセトニトリル(11g)を加え、2 時間還流した。

放冷後ジエチルエーテル(150ml)を加え、沈殿物をろ去した。

ろ液の溶媒を留去し、得られた無色結晶(12g)を酢酸エチル-ヘキサンで洗った。

結晶(12g)をジエチルエーテル(120ml)に溶かし、アルゴン雰囲気下水素化リチウムアルミニウム(4.2g)のジエチルエーテル(80ml)懸濁液中に氷冷下滴下した。

一晩還流後、水(4.2ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液(4.2ml)、水(12.6ml)を加え撹拌した。

無水硫酸マグネシウムを加え、セライトろ過した。

ろ液の溶媒を留去し、2-チオモルホリノエチルアミン(2g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.45-2.79 (10H, m).

## 【0546】

## 参考例 131

2-チオモルホリノエチルアミン(1.5g)、トリエチルアミン(1.2ml)を THF(30ml)に溶かし、二炭酸ジ-t-ブチル(0.82g)を加え、室温で一晩撹拌した。

溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒酢酸エチル)を用いて精製し、無色オイル(0.94g)を得た。

得られたオイル(0.94g)、メタンスルホン酸(0.3ml)をジクロロメタン(25ml)に溶かし、m-クロロ過安息香酸(1.4g)のジクロロメタン(12ml)溶液を氷冷下滴下した。

氷冷にて1時間撹拌後、m-クロロ過安息香酸(0.36g)のジクロロメタン(5ml)溶液を追加し、さらに1時間撹拌した。

チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、濃縮した。

## [0545]

## Reference Example 130

It melted thiomorpholine (15 g) in triethylamine (120 ml), 2 hours reflux it did including the chloro acetonitrile (11 g).

After cooling including diethyl ether (150 ml), precipitate removal by filtration was done.

solvent of filtrate was removed, colorless crystal (12 g) which is acquired was washed with ethylacetate -hexane.

It melted crystal (12 g) in diethyl ether (120 ml), under ice cooling dripped in diethyl ether (80 ml) suspension of argon atmosphere sewage element conversion lithium aluminum trihydrocyanide (4.2 g).

It agitated after overnight reflux, water (4.2 ml), 15% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (4.2 ml), including the water (12.6 ml).

Including anhydrous magnesium sulfate, celite filtration it did.

It removed solvent of filtrate, 2-thiomorpholino ethylamine it acquired (2 g) as the colorless oil.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.43 (2 H, t, J=6.0Hz), 2.45 - 2.79 (10 H, m).

## [0546]

## Reference Example 131

2-thiomorpholino ethylamine (1.5 g), it melted triethylamine (1.2 ml) in THF (30 ml), overnight it agitated with room temperature including carbon dioxide di-t-butyl (0.82 g).

It removed solvent, it extracted with ethylacetate including water.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatoguraffii] (elution solvent ethylacetate), colorless oil (0.94 g) was acquired.

oil which it acquires (0.94 g), methane sulfonic acid (0.3 ml) was melted in dichloromethane (25 ml), dichloromethane (12 ml) solution of m-chloro perbenzoic acid (1.4 g) under ice cooling was dripped.

1 hour agitation later, it added dichloromethane (5 ml) solution of m-chloro perbenzoic acid (0.36 g) with ice cooling, furthermore 1 hour agitated.

Including sodium thiosulfate aqueous solution, it

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)を用いて精製し、無色結晶(0.43g)を得た。

得られた結晶(0.43g)を酢酸エチル(25ml)に溶かし、4N 塩酸酢酸エチル溶液(3ml)を加え、80 deg C、10 分間加熱した。

ヘキサンを加え、析出した無色沈殿物(0.37g)をろ取、粗 2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチルアミン二塩酸塩として次の反応に用いた。

#### 【0547】

##### 参考例 132

2,4-ジアミノフェノール(5.0g)、4-プロピル安息香酸(4.2g)とポリリン酸(100g)の混合物を 160 deg C で 2 時間撹拌した。

反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を 1N 水酸化ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下濃縮し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、5-アミノ-2-(4-プロピルフェニル)-1,3-ベンゾオキサゾール(5.1g)を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 0.97(3H, t, J=6.9Hz), 1.63-1.77(2H, m), 2.66(2H, t, J=8.1Hz), 3.71(2H, bs), 6.69(1H, dd, J=2.1Hz, 8.4Hz), 7.04(1H, d, J=2.1Hz), 7.29-7.37(3H, m), 8.09-8.16(2H, m).

#### 【0548】

##### 参考例 133

2-ヒドロキシ-5-ニトロベンジルブロミド(5.0g)、トリフェニルホスフィン(5.1g)とトルエン(50ml)の混合物を 12 時間加熱還流した。

析出した結晶をろ取し、トルエンで洗い結晶を得た。

得られた結晶(5.0g)と 4-ブロモ安息香酸クロリド(4.4g)トリエチルアミン(6.2ml)、トルエン(50ml)の混合物を 2 時間加熱還流した。

concentrated.

Including sodium bicarbonate water solution, it extracted with ethylacetate.

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate, solvent was removed.

residue was refined making use of [shirikagerukaramukuromatogurafii] (elution solvent: ethylacetate), colorless crystal (0.43 g) was acquired.

It melted crystal (0.43 g) which it acquires in ethylacetate (25 ml), 80 deg C, 10 min it heated including 4 N hydrochloric acid ethylacetate solution (3 ml).

Including hexane, it filtered colorless precipitate (0.37 g) which was precipitated, it used for following reaction 2 - as (1 and 1-dioxide thiomorpholino) ethylamine dihydrochloride roughly.

#### [0547]

##### Reference Example 132

2 and 4-diamino phenol (5.0 g), 4-propyl benzoic acid (4.2 g) with mixture of polyphosphoric acid (100 g) 2 hours was agitated with 160 deg C.

reaction mixture in addition to ice water, it extracted with ethylacetate.

1 N sodium hydroxide water, water, you washed organic layer with saturated saline, dried with the magnesium sulfate.

Under vacuum it concentrated, recrystallization it did crystal which is acquired from ethylacetate-hexane, 5-amino-2-(4-propyl phenyl)-1 and 3-benzoxazole it acquired the (5.1 g) as crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 0.97 (3 H, t, J=6.9Hz), 1.63 - 1.77 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=8.1Hz), 3.71 (2 H, bs), 6.69 (1 H, dd, J=2.1Hz, 8.4Hz), 7.04 (1 H, d, J=2.1Hz), 7.29 - 7.37 (3 H, m), 8.09 - 8.16 (2 H, m).

#### [0548]

##### Reference Example 133

2-hydroxy-5-nitrobenzyl bromide (5.0 g), [torifeniruhosufin] (5.1 g) with mixture of toluene (50 ml) was done 12 hour heating and refluxing.

It filtered crystal which it precipitated, washed with toluene and acquired crystal.

crystal which it acquires (5.0 g) with 4-bromo benzoic acid chloride (4.4 g) triethylamine (6.2 ml), the mixture of toluene (50 ml) 2 hours heating and refluxing was done.

冷却後、反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下溶媒を留去し、結晶として 2-(4-ブロモフェニル)-5-ニトロベンゾフラン(3.6g)を得た。

2-(4-ブロモフェニル)-5-ニトロベンゾフラン(3.6 g)、塩化スズ・2 水和物(12.8g)エタノール(50ml)の混合物を 70 deg C で 30 分攪拌し、30 分間還流した。

冷却後、減圧下エタノールを留去し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下濃縮し、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)に付し、5-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)ベンゾフラン(0.2g)を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 3.3(2H,br), 6.68(1 H,dd,J=2.1Hz,8.4Hz), 6.82-6.88(2H,m), 7.23-7.31(1H,s), 7.51-7.57(2H,m), 7.64—7.75(2H,m).

[0549]

参考例 134

4-ヒドロキシ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボン酸エチル(5.0g)とトリエチルアミン(8.1ml)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(50ml)に p-トルエンホルムクロリド(4.7g)を加え、室温で30分攪拌した。

N-メチル-β-アラニンエチルエステル(5.3g)を加え、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下溶媒を留去し、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)に付し、油状物(4.5g)を得た。

これをエタノール(10ml)に溶かし、水素化ナトリウム(油性、60%、0.56g)、エタノール(20ml)から調整したナトリウムエトキシド溶液に 0 deg C で滴下し、室温で30分、60 deg C で1.5時間攪拌した。

濃縮し、水で希釈し、酢酸を加えて pH4 とした。

酢酸エチルで3回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

After cooling, you washed reaction mixture with water, and saturated saline dried with magnesium sulfate .

solvent under vacuum was removed, 2 - (4 -bromophenyl ) - 5 -nitro benzofuran (3.6 g ) wasacquired as crystal .

2 - (4 -bromophenyl ) - 5 -nitro benzofuran (3.6 g ) , 30 minutes it agitated mixture of tin chloride \*dihydrate (12.8 g ) ethanol (50 ml ) with 70 deg C , 30 min reflux did.

It removed ethanol after cooling, and under vacuum extracted with ethylacetate .

sodium bicarbonate water , water, you washed organic layer with saturated saline , dried with the magnesium sulfate .

Under vacuum it concentrated, residue attached 5 -amino -2- itacquired on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate -hexane ) , (4 -bromophenyl ) benzofuran (0.2 g ) as crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 3.3 (2 H, br ), 6.68 (1 H, dd, J=2.1Hz , 8.4Hz ), 6.82 - 6.88 (2 H, m ), 7.23 - 7.31 (1 H, s ), 7.51 -7.57 (2 H, m ), 7.64 - 7.75 (2 H, m ).

[0549]

Reference Example 134

4 -hydroxy -2- methylthio pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl (5.0 g ) with in N, N- dimethylformamide solution (50 ml ) of triethylamine (8.1 ml ) 30 minutes itagitated with room temperature including p- toluene sulfonyl chloride (4.7 g ).

N- methyl -β- alanine ethyl ester including (5.3 g ) , 12 hours it agitated with the room temperature .

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It removed solvent under vacuum , residue attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate -hexane ),acquired oil (4.5 g ).

It melted this in ethanol (10 ml ) , sodium hydride (oily , 60% , 0.56 g ) , it dripped to sodium ethoxide solution which was adjusted from ethanol (20 ml ) with 0 deg C , with room temperature 30minutes, 1.5 hours agitated with 60 deg C.

It concentrated, diluted with water, it made pH 4 including acetic acid .

thrice it extracted with ethylacetate , gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

濃縮し、残渣に6N塩酸水溶液(50ml)を加えて30分間加熱還流した。

減圧下濃縮し、炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下濃縮し、8-メチル-2-メチルチオ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(1.6g)を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.55(3H, s), 2.72(2H, t, J=7.4Hz), 3.24(3H, s), 3.61(2H, t, J=7.4Hz), 8.58(1H, s).

#### [0550]

##### 参考例 135

8-(6-ヒドロキシヘキシル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.82g, 10.7mmol)をジクロロメタン(50ml)に溶解させ、デスマーチン試薬(5.00g)を加えた。

混合物を室温で1時間攪拌した。

反応混合物にジクロロメタン(100ml)及び0.2Mチオ硫酸ナトリウム水溶液(75ml)を加えた。

分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣に酢酸エチル:ヘキサン=1:1を加え、不溶物を取り除いた。

濾液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製した。

さらに酢酸エチル:ヘキサン=1:1で不溶物を再除去し、濾液を減圧下、濃縮し、6-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ヘキサナール(1.94g)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39(2H, quintet, J=7.7Hz), 1.62-1.77(4H, m), 2.48(2H, td, J=7.2, 1.4Hz), 2.54(3H, s), 2.70(2H, t, J=7.1Hz), 3.61(2H, t, J=7.2Hz), 3.72(2H, t, J=7.4Hz), 8.70(1H, s), 9.79(1H, s).

#### [0551]

##### 参考例 136

6-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ヘキサナール(1.93g, 7.39mmol)を1,2-ジクロロエタン(40ml)に溶解させ、1-Boc-ピペラジン(1.51g)を加えた。

It concentrated, 30 min heating and refluxing it did in residue including 6 Nhydrochloric acid solution (50 ml ).

Under vacuum it concentrated, it extracted with ethylacetate including sodium hydrogen carbonate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Under vacuum it concentrated, 8 -methyl -2- methylthio -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on itacquired (1.6 g ) as crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 2.55 (3 H, s ), 2.72 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.24 (3 H, s ), 3.61 (2 H, t, J=7.4Hz ), 8.58 (1 H, s ).

#### [0550]

##### Reference Example 135

8 - (6 -hydroxy hexyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on melting (2.82 g, 10.7mmol ) in dichloromethane (50 ml ), it added Dess-Martin reagent (5.00 g ).

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

dichloromethane (100 ml ) and 0.2 Msodium thiosulfate aqueous solution (75 ml ) were added to reaction mixture .

separating it did, dried organic layer with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , insoluble matter was removed to the residue including ethylacetate :hexane =1:1.

filtrate was concentrated under vacuum , residue was refined with[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ).

Furthermore it re-removed insoluble matter with ethylacetate :hexane =1:1, under vacuum ,concentrated filtrate , 6 - it acquired (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) hexanal (1.94 g ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.39 (2 H, quintet, J=7.7Hz ), 1.62 - 1.77 (4 H, m ), 2.48 (2 H, td, J=7.2, 1.4Hz ), 2.54 (3 H, s ), 2.70 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.61(2 H, t, J=7.2Hz ), 3.72 (2 H, t, J=7.4Hz ), 8.70 (1 H, s ), 9.79 (1 H, s ).

#### [0551]

##### Reference Example 136

6 - 1 and 2 -dichloroethane melting (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) hexanal (1.93 g, 7.39mmol ) in (40 ml ), 1 -Boc-piperazine itadded (1.51 g ).

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(3.13g)及び酢酸(0.40ml)を加えた。

混合物を室温で1時間攪拌した。

アセトン(10ml)を加え、室温で10分間攪拌した。

ジクロロメタン(200ml)を加えた。

混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液(75ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、4-[6-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(2.31g)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36-1.38(4H,m), 1.46(9H,s), 1.51(2H,br), 1.64(2H,quintet,J=7.2Hz), 2.33(2H,t,J=8.1Hz), 2.37(4H,t,J=4.7Hz), 2.53(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.1Hz), 3.43(4H,t,J=5.0Hz), 3.60(2H,t,J=7.1Hz), 3.71(2H,t,J=7.2Hz), 8.69(1H,s).

【0552】

#### 参考例 137

4-[6-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(2.30g, 5.33mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(3.51g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.10g)をトルエン(55ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 28 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(300ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル:メタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1、酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、4-[6-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.14g)をアモルファスとして得た。

triacetoxhydro sodium borate (3.13 g ) and acetic acid (0.40 ml ) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Including acetone (10 ml ), 10 min it agitated with room temperature .

dichloromethane (200 ml ) was added.

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (75 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate \*ethylacetate :methanol =85:15 ), 4 - [6 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) hexyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (2.31 g ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; δ 1.36 - 1.38 (4 H , m ) , 1.46 (9 H , s ) , 1.51 (2 H , br ) , 1.64 (2 H , quintet , J=7.2Hz ) , 2.33 (2 H , t , J=8.1Hz ) , 2.37(4 H , t , J=4.7Hz ) , 2.53 (3 H , s ) , 2.69 (2 H , t , J=7.1Hz ) , 3.43 (4 H , t , J=5.0Hz ) , 3.60 (2 H , t , J=7.1Hz ) , 3.71 (2 H , t , J=7.2Hz ) , 8.69 (1 H , s ) .

【0552】

#### Reference Example 137

4 - [6 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) hexyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (2.30 g , 5.33mmol ) , 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (3.51 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.10 g ) was mixed to toluene (55 ml ) .

mixture 28 hours was agitated with 125 deg C .

After adding ethylacetate (300 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ) , the water (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate :methanol =20:1 \*10:1 \*ethylacetate :ethanol :triethylamine =100:10:1 , ethylacetate \*ethylacetate :methanol =4 : 1 ) , 4 - [6 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] imino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] hexyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (1.14 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34-1.36(4H,m), 1.46(9H,s), 1.48-1.65(4H,m), 2.33(2H,t,J=7.7Hz), 2.37(4H,t,J=4.8Hz), 2.54(3H,s), 2.63(2H,t,J=6.8Hz), 3.38(2H,t,J=6.8Hz), 3.43(4H,t,J=5.0Hz), 3.67(2H,t,J=7.5Hz), 6.47(1H,t,J=2.0Hz), 6.59(1H,ddd,J=7.7,1.9,1.0Hz), 6.76(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.9Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.3,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.07(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.0Hz), 7.31(1H,t,J=8.1Hz), 8.85(1H,s).

【0553】

## 参考例 138

4-ヒドロキシ-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(9.8g)を N,N-ジメチルホルムアミド(40ml)に懸濁、トリエチルアミン(14ml)を加え溶解した。

反応液を氷冷下に攪拌、p-トルエンスホニルクロリド(10g)を加えた後、2 時間攪拌した。

ついで、4-(メチルアミノ)酪酸ジナトリウム塩(12g)を加え、室温下に 3 時間攪拌した。

反応液を濃縮、少量の水に溶解、酢酸で pH を 5 付近とし、析出した結晶をろ取、乾燥して、4-[(3-カルボキシプロピル)メチルアミノ]-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(4.5g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.34 - 1.36 (4 H, m ), 1.46 (9 H, s ), 1.48 - 1.65 (4 H, m ), 2.33 (2 H, t, J=7.7Hz ), 2.37(4 H, t, J=4.8Hz ), 2.54 (3 H, s ), 2.63 (2 H, t, J=6.8Hz ), 3.38 (2 H, t, J=6.8Hz ), 3.43 (4 H, t, J=5.0Hz ), 3.67 (2 H, t, J=7.5Hz ), 6.47 (1 H, t, J=2.0Hz ), 6.59 (1 H, ddd, J=7.7, 1.9, 1.0Hz ), 6.76 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.9Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.07 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.0Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.31 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.85 (1 H, s ).

【0553】

## Reference Example 138

4 -hydroxy -2- ethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester (9.8 g ) was melted in N, N- dimethylformamide (40 ml ) including suspension , triethylamine (14 ml ).

reaction mixture was agitated after adding agitation and p-[toruensuhonirukurorido ] (10 g ) to under ice cooling , 2 hours .

Next, 3 hours it agitated under room temperature 4 - including (methylamino ) butanoic acid disodium salt (12 g ).

Concentrating reaction mixture , melting in water of trace ,designating pH as 5 vicinity with acetic acid , filtering and drying crystal which was precipitated, 4 - [ (3 -carboxy propyl ) methylamino ] - 2 -ethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester it acquired (4.5 g )as colorless crystal .

分析値 C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> として	
analysis value C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> doing	
Calcd. : C, 55.50 ;H, 6.81 ;N	14.94.
Calcd.:C, 55.50;H, 6.81;N	14.94 .
Found : C, 55.37 ;H, 6.89 ;N,	15.17.
Found:C, 55.37;H, 6.89;N,	15.17 .

0-2.10(2H, m), 2.41(2H, t, J=7.2Hz), 2.50(3H, s), 2.94(3H, s), 3.77(2H, t, J=6.7Hz), 4.33(2H, q, J=7.0Hz), 8.54(1H, s).

【0554】

## 参考例 139

4-[(3-カルボキシプロピル)メチルアミノ]-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(2.95g)を N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解、炭酸カリウム(1.51g)及びよう化エチル(1.76g)を加

0 - 2.10 (2 H, m ), 2.41 (2 H, t, J=7.2Hz ), 2.50 (3 H, s ), 2.94 (3 H, s ), 3.77 (2 H, t, J=6.7Hz ), 4.33 (2 H, q, J=7.0Hz ), 8.54 (1 H, s ).

【0554】

## Reference Example 139

4 - [ (3 -carboxy propyl ) methylamino ] - 2 -ethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester it melted (2.95 g ) in N, N- dimethylformamide (30 ml ), 14 hours itagitated under room temperature potassium carbonate (1.51 g ) and including ethyl

え、室温下に 14 時間撹拌した。

N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下に留去した後、氷水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮して 4-[(3-エトキシカルボニルプロピル)メチルアミノ]-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(2.91g)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.37(3H, t, J=7.2Hz), 1.85-2.08(2H, m), 2.35(2H, t, J=7.3Hz), 2.51(3H, s), 2.92(3H, s), 3.72(2H, t, J=6.9Hz), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.33(2H, q, J=7.2Hz), 8.54(1H, s).

【0555】

参考例 140

4-[(3-エトキシカルボニルプロピル)メチルアミノ]-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(3.23g)を N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解、tert-ブトキシカリウム(1.35g)を加え、105 deg C に保ち 30 分加熱撹拌した。

酢酸(0.5ml)を加えた後、減圧下に濃縮、氷水及び酢酸エチルを加え抽出、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)精製して、2-エチル-9-メチル-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-6-カルボン酸エチルエステル(1.05g)を無色油状物として得た。

得られた 2-エチル-9-メチル-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-6-カルボン酸エチルエステル(0.68g)を 3N-塩酸(6ml)に溶解、100 deg C に保ち 3 時間加熱撹拌した。

反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮して、2-エチル-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.46g)を無色結晶として得た。

iodide (1.76 g).

After removing N, N- dimethylformamide under vacuum , it extracted with ethylacetate including ice water , sequential washed organic layer with water, and saturated saline dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentrating, 4 - [ (3 -ethoxy carbonyl propyl ) methylamino ] - 2 -ethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester it acquired (2.91 g ) as pale yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>); δ 1.25 (3 H, t, J=7.0Hz ) , 1.37 (3 H, t, J=7.2Hz ) , 1.85 - 2.08 (2 H, m ) , 2.35 (2 H, t, J=7.3Hz ) , 2.51 (3 H, s ) , 2.92(3 H, s ) , 3.72 (2 H, t, J=6.9Hz ) , 4.12 (2 H, q, J=7.0Hz ) , 4.33 (2 H, q, J=7.2Hz ) , 8.54 (1 H, s ) .

【0555】

Reference Example 140

4 - [ (3 -ethoxy carbonyl propyl ) methylamino ] - 2 -ethyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester it melted (3.23 g ) in N, N- dimethylformamide (15 ml ) , it maintained at 105 deg C including t- butoxy potassium (1.35 g ) , 30 minute heat and stir did.

After adding acetic acid (0.5 ml ) , under vacuum extraction and organic layer sequential you washed with water and saturated saline including concentration, ice water and ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, (hexane :ethylacetate =1:2 ) refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] , 2 -ethyl -9-methyl -5-oxo -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- it acquired [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -6-carboxylic acid ethyl ester (1.05 g ) as colorless oil .

2 -ethyl -9-methyl -5-oxo -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- where it acquires it melted [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -6-carboxylic acid ethyl ester (0.68 g ) in 3 N- hydrochloric acid (6 ml ) , maintained at 100 deg C and 3 hours heat and stir did.

reaction mixture after making alkalinity with saturated sodium bicarbonate \* water, was extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentrating, 2 -ethyl -9-methyl -6, 7, 8, 9- it acquired [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.46 g ) as colorless crystal .

元素分析値 C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O として

elemental analysis values C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O doing



Calcd. : C, 62.81 ;H, 6.85 ;N	21.97.
Calcd.:C, 62.81;H, 6.85;N	21.97 .
Found : C, 62.78 ;H, 6.92 ;N,	21.97.
Found:C, 62.78;H, 6.92;N,	21.97 .

3-2.42(2H, m), 2.75(2H, t, J=7.3Hz), 2.83(2H, q, J=7.5Hz), 3.34(3H, s), 8.62(1H, s).

【0556】

参考例 141

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(9.11g)をアセトニトリル(100ml)に懸濁、トリエチルアミン(10.5ml)を加え溶解した。

反応液を氷冷下に攪拌、メタンスホニルクロリド(4.3ml)を滴下した後、30分攪拌した。

ついで、4-(メチルアミノ)酪酸塩(7.68g)を水(50ml)及びトリエチルアミン(17.5ml)に溶解した溶液を滴下、室温下に1時間攪拌した。

反応液を濃縮、少量の水に溶解、酢酸でpHを5付近とし、析出した結晶をろ取、乾燥して、4-[(3-カルボキシプロピル)メチルアミノ]-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(10.8g)を無色結晶として得た。

3 - 2.42 (2 H, m ), 2.75 (2 H, t, J=7.3Hz ), 2.83 (2 H, q, J=7.5Hz ), 3.34 (3 H, s ), 8.62 (1 H, s ).

【0556】

Reference Example 141

4 -hydroxy -2- methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl ester (9.11 g ) was melted in acetonitrile (100 ml ) including suspension , triethylamine (10.5 ml ).

reaction mixture was agitated after dripping agitation and [metansuhonirukurorido ] (4.3 ml ) in the under ice cooling , 30 minutes.

Next, 4 - (methylamino ) butanoic acid acetate (7.68 g ) water (50 ml ) and it dripped solution which is melted in triethylamine (17.5 ml ), 1 hour agitated under room temperature .

Concentrating reaction mixture , melting in water of trace , designating pH as 5 vicinity with acetic acid , filtering and drying crystal which was precipitated, 4 - [ (3 -carboxy propyl ) methylamino ] - 2 -methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl it acquired (10.8 g ) as colorless crystal .

元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> として	
elemental analysis values C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> doing	
Calcd. : C, 55.50 ;H, 6.81 ;N	14.94.
Calcd.:C, 55.50;H, 6.81;N	14.94 .
Found : C, 55.37 ;H, 6.89 ;N,	15.17.
Found:C, 55.37;H, 6.89;N,	15.17 .

0-2.10(2H, m), 2.41(2H, t, J=7.2Hz), 2.50(3H, s), 2.94(3H, s), 3.77(2H, t, J=6.7Hz), 4.33(2H, q, J=7.0Hz), 8.54(1H, s).

【0557】

参考例 142

4-[(3-カルボキシプロピル)メチルアミノ]-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(10g)を N,N-ジメ

0 - 2.10 (2 H, m ), 2.41 (2 H, t, J=7.2Hz ), 2.50 (3 H, s ), 2.94 (3 H, s ), 3.77 (2 H, t, J=6.7Hz ), 4.33 (2 H, q, J=7.0Hz ), 8.54 (1 H, s ).

【0557】

Reference Example 142

4 - [ (3 -carboxy propyl ) methylamino ] - 2 -methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl it melted (10 g ) in N, N-

チルホルムアミド(50ml)に溶解、炭酸カリウム(5.53g)及びよう化エチル(6.1g)を加え、室温下に 14 時間撹拌した。

N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下に留去した後、氷水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮して 4-[(3-エトキシカルボニルプロピル)メチルアミノ]-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(10.55g)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.37(3H, t, J=7.2Hz), 1.85-2.08(2H, m), 2.35(2H, t, J=7.3Hz), 2.51(3H, s), 2.92(3H, s), 3.72(2H, t, J=6.9Hz), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.33(2H, q, J=7.2Hz), 8.54(1H, s).

【0558】

参考例 143

4-[(3-エトキシカルボニルプロピル)メチルアミノ]-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(10.55g)を N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解、tert-ブトキシカリウム(1.35g)を加え、105 deg C に保ち 30 分加熱撹拌した。

酢酸(0.5ml)を加えた後、減圧下に濃縮、氷水及び酢酸エチルを加え抽出、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)精製して、無色油状物(1.58g)を得た。

得られた全量を 3N-塩酸(6ml)に溶解、102 deg C に保ち 1 時間加熱撹拌した。

反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)精製、ヘキサンより結晶化して、2,9-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.94g)を無色結晶として得た。

元素分析値 C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O として

Calcd.: C, 62.81 ;H, 6.85 ;N, 21.97.

dimethylformamide (50 ml ), 14 hours itagitated under room temperature potassium carbonate (5.53 g ) and including ethyl iodide (6.1 g ).

After removing N, N- dimethylformamide under vacuum , it extracted with ethylacetate including ice water , sequential washed organic layer with water, and saturated saline dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentrating, 4 - [ (3 -ethoxy carbonyl propyl ) methylamino ] - 2 -methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl it acquired (10.55 g )as pale yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3 H, t, J=7.0Hz ) , 1.37 (3 H, t, J=7.2Hz ) , 1.85 - 2.08 (2 H, m ) , 2.35 (2 H, t, J=7.3Hz ) , 2.51 (3 H, s ) , 2.92 (3 H, s ) , 3.72 (2 H, t, J=6.9Hz ) , 4.12 (2 H, q, J=7.0Hz ) , 4.33 (2 H, q, J=7.2Hz ) , 8.54 (1 H, s ) .

【0558】

Reference Example 143

4 - [ (3 -ethoxy carbonyl propyl ) methylamino ] - 2 -methyl pyrimidine -5-carboxylic acid ethyl it melted (10.55 g ) in N, N- dimethylformamide (15 ml ) , it maintained at 105 deg C including t- butoxy potassium (1.35 g ) , 30 minute heat and stir did.

After adding acetic acid (0.5 ml ) , under vacuum extraction and organic layer sequential you washed with water and saturated saline includingconcentration, ice water and ethylacetate , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, (hexane :ethylacetate =1:2 ) refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] , acquired colorless oil (1.58 g ) .

It melted total amount which it acquires in 3 N- hydrochloric acid (6 ml ) , maintained at 102 deg C and 1 hour heat and stir did.

reaction mixture after making alkalinity with saturated sodium bicarbonate \* water, wasextracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentrating, and residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] from (hexane :ethylacetate =1:2 ) refiningand hexane crystallization 2 and 9 -dimethyl -6, 7, 8, 9- it acquired [tetorahidoropirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.94 g )as colorless crystal .

elemental analysis values

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O doing

Calcd.:C, 62.81;H, 6.85;N, 21.97.

Found : C, 62.78 ;H, 6.92 ;N, 21.97.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.20-2.40(2H, m), 2.56(3H, s), 2.75(2H, t, J=7.5Hz), 3.33(3H, s), 3.39(2H, t, J=7.5Hz), 8.59(1H, s).

【0559】

#### 参考例 144

エチル 1-ピペラジンカルボキシレート(7.91g)をテトラヒドロフラン(150ml)に溶解、トリエチルアミン(8.4ml)を加えた後、m-ニトロベンゼンスルホンニルクロリド(11.3g)を加え、室温下に1時間攪拌した。

反応液に水を加え、析出した結晶をろ取、乾燥して、4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル(16.81g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 3.07(4H, t, J=5.0Hz), 3.60(4H, t, J=5.0Hz), 4.10(2H, q, J=7.1Hz), 7.79(1H, t, J=7.9Hz), 8.04-8.14(1H, m), 8.42-8.54(1H, m), 8.58-8.64(1H, m).

【0560】

#### 参考例 145

4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル(5.0g)を酢酸エチル(100ml)及びメチルアルコール(10ml)に溶解、10%パラジウム炭素(含水)(1.0g)を加え水素気流下に30分攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を減圧下に濃縮した。

残渣にヘキサン/酢酸エチル4:1を加え結晶化して4-(3-アミノベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル(4.45g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22(3H, t, J=7.2Hz), 2.99(4H, t, J=5.2Hz), 3.56(4H, t, J=5.2Hz), 4.08(2H, q, J=7.2Hz), 6.82-6.94(1H, m), 7.00(1H, t, J=2.2Hz), 7.05-7.14(1H, m), 7.29(1H, t, J=8.0Hz).

【0561】

#### 参考例 146

Boc-ピペラジン(5g)を酢酸エチル(150ml)に溶解、トリエチルアミン(4.51ml)を加えた後、m-ニトロベンゼンスルホンニルクロリド(5.98g)を加え、室温下に1時間攪拌した。

Found: C, 62.78; H, 6.92; N, 21.97.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.20 - 2.40 (2 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.75 (2 H, t, J=7.5Hz), 3.33 (3 H, s), 3.39 (2 H, t, J=7.5Hz), 8.59 (1 H, s).

【0559】

#### Reference Example 144

It melted ethyl 1- piperazine carboxylate (7.91 g) in tetrahydrofuran (150 ml), after adding triethylamine (8.4 ml), 1 hour it agitated under room temperature including m-nitrobenzene sulfonyl chloride (11.3 g).

In reaction mixture filtering and drying crystal which was precipitated including water, 4 - it acquired (3 -nitrobenzene sulfonyl) piperazine -1- carboxylic acid ethyl ester (16.81 g) as colorless crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.22 (3 H, t, J=7.1Hz), 3.07 (4 H, t, J=5.0Hz), 3.60 (4 H, t, J=5.0Hz), 4.10 (2 H, q, J=7.1Hz), 7.79 (1 H, t, J=7.9Hz), 8.04 - 8.14 (1 H, m), 8.42 - 8.54 (1 H, m), 8.58 - 8.64 (1 H, m).

【0560】

#### Reference Example 145

4 - ethylacetate (100 ml) and it melted (3 -nitrobenzene sulfonyl) piperazine -1- carboxylic acid ethyl ester (5.0 g) in methyl alcohol (10 ml), 30minutes it agitated under hydrogen stream including 10% palladium-carbon (containing water) (1.0 g).

catalyst removal by filtration, filtrate was concentrated under vacuum.

crystallization doing in residue including hexane /ethylacetate 4 : 1, 4 - it acquired the(3 -amino benzene sulfonyl) piperazine -1- carboxylic acid ethyl ester (4.45 g) as colorless crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.22 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.99 (4 H, t, J=5.2Hz), 3.56 (4 H, t, J=5.2Hz), 4.08 (2 H, q, J=7.2Hz), 6.82 - 6.94 (1 H, m), 7.00 (1 H, t, J=2.2Hz), 7.05 - 7.14 (1 H, m), 7.29 (1 H, t, J=8.0Hz).

【0561】

#### Reference Example 146

It melted Boc-piperazine (5 g) in ethylacetate (150 ml), after adding triethylamine (4.51 ml), 1 hour it agitated under room temperature including m-nitrobenzene sulfonyl chloride (5.98 g).

反応液に水を加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にヘキサン:酢酸エチル=4:1 を加え結晶化して、4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル(9.75g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41(9H, s), 3.05(4H, t, J=5.1Hz), 3.55(4H, t, J=5.1Hz), 7.79(1H, t, J=8.0Hz), 8.05-8.14(1H, m), 8.45-8.64(2H, m).

【0562】

参考例 147

4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル(3.71g)をトルエン(10ml)及びトリフルオロ酢酸(5ml)に溶解、室温下に1時間攪拌した。

トルエンを加え、減圧下に濃縮、残渣にエーテルを加え、(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン トリフルオロ酢酸塩(3.77g)の無色結晶を得た。

(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン トリフルオロ酢酸塩(3.36g)をテトラヒドロフラン(50ml)及び 1N-水酸化ナトリウム(20ml)に溶解、氷冷下に攪拌しながら、ベンジルクロロホルメート(1.79g)を加え、更に16時間室温下に攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮、酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にエーテルを加え 4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(3.37g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.06(4H, t, J=5.0Hz), 3.63(4H, t, J=5.0Hz), 5.07(2H, s), 7.0-7.45(5H, m), 7.79(1H, t, J=8.0Hz), 8.02-8.12(1H, m), 8.45-8.54(1H, m), 8.58(1H, t, J=1.8 Hz).

【0563】

参考例 148

4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(3.0g)を酢酸(10ml)及びテトラヒドロフラン(30ml)に溶解、鉄粉(3.0g)を加え5時間加熱還流した。

冷却後、不溶物をろ去、テトラヒドロフランで洗浄、ろ液を濃縮、炭酸ナトリウム水でアルカリ性

In reaction mixture sequential you washed organic layer with water and the saturated saline including water, dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, crystallization it did in residue including hexane :ethylacetate =4 : 1 , 4 - it acquired (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid -t-butyl ester (9.75 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ 1.41 (9 H, s) , 3.05 (4 H, t, J=5.1Hz ) , 3.55 (4 H, t, J=5.1Hz ) , 7.79 (1 H, t, J=8.0Hz ) , 8.05 - 8.14 (1 H, m ) , 8.45- 8.64 (2 H, m ) .

[0562]

Reference Example 147

4 - toluene (10 ml ) and it melted (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid -t- butyl ester (3.71 g ) in trifluoroacetic acid (5 ml ) , 1 hour agitated under room temperature .

Including toluene , under vacuum colorless crystal of (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine trifluoroacetate (3.77 g ) wasacquired in concentration and residue including ether .

While tetrahydrofuran (50 ml ) and melting (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine trifluoroacetate (3.36 g ) in 1 N- sodium hydroxide (20 ml ) ,agitating in under ice cooling , furthermore it agitated under 16 hours room temperature including benzyl chloroformate (1.79 g ) .

reaction mixture under vacuum sequential you washed organic layer with thewater and saturated saline including concentration and ethylacetate , dried with sodium sulfate .

4 - it acquired (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid benzyl ester (3.37 g ) in residue under vacuum , itconcentrated, including ether as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ 3.06 (4 H, t, J=5.0Hz ) , 3.63 (4 H, t, J=5.0Hz ) , 5.07 (2 H, s ) , 7.0 - 7.45 (5 H, m ) , 7.79 (1 H, t, J=8.0Hz ) , 8.02 -8.12 (1 H, m ) , 8.45 - 8.54 (1 H, m ) , 8.58 (1 H, t, J=1.8Hz ) .

[0563]

Reference Example 148

4 - acetic acid (10 ml ) and it melted (3 -nitrobenzene sulfonyl ) piperazine -1- carboxylic acid benzyl ester (3.0 g ) in tetrahydrofuran (30 ml ) , 5 hours heating and refluxing it did including iron decimeter (3.0 g ) .

After cooling, you washed insoluble matter with removal by filtration , tetrahydrofuran , concentrated the filtrate , after

とした後、ジクロロメタンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にヘキサン:酢酸エチル=2:1を加え結晶化、4-(3-アミノベンゼンスルホンイル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(2.54g)を無色結晶として得た。

mp183-184 deg C

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.85-3.15(4H, m), 3.59(2H, t, J=5.2Hz), 3.93(2H, s), 6.80-7.15(3H, m), 7.20-7.40(6H, m).

【0564】

参考例 149

1-(3-クロロフェニル)ピペラジーン塩酸塩(3.0g)をN,N-ジメチルホルムアミド(60ml)及びテトラヒドロフラン(50ml)に溶解、トリエチルアミン(4.5ml)を加えた後、m-ニトロベンゼンスルホンクロリド(2.85g)を加え室温下に16時間撹拌した。

反応液を減圧下に濃縮、酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にエーテルを加え1-(3-クロロフェニル)-4-(3-ニトロベンゼンスルホンイル)ピペラジン(2.69g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12-3.40(8H, m), 6.70-6.92(3H, m), 7.16(1H, t, J=8.1Hz), 7.80(1H, t, J=8.1Hz), 8.08-8.18(1H, m), 8.45-8.54(1H, m), 8.60-8.66(1H, m).

【0565】

参考例 150

アニリン(1.96g)を酢酸エチル(100ml)に溶解、トリエチルアミン(3ml)を加えた後、m-ニトロベンゼンスルホンクロリド(4.43g)を加え室温下に3時間撹拌した。

反応液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にヘキサン:酢酸エチル=4:1を加え3-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(4.14g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.61(1H, s), 7.00-7.40(5H, m), 7.66(1H, t, J=8.0Hz), 8.00-8.08(1H, m), 8.30-8.45(1H, m), 8.62(1H, t, J=2.0Hz).

【0566】

making alkalinity with sodium carbonate water, you extracted with dichloromethane, sequential washed organic layer with water, and saturated saline dried with sodium sulfate.

It acquired crystallization, 4-(3-amino benzene sulfonyl) piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester (2.54 g) in residue under vacuum, it concentrated, including hexane:ethylacetate =2:1 as colorless crystal.

mp183-184deg C

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 2.85 - 3.15 (4 H, m), 3.59 (2 H, t, J=5.2Hz), 3.93 (2 H, s), 6.80 - 7.15 (3 H, m), 7.20 - 7.40 (6 H, m).

[0564]

Reference Example 149

1-N, N-dimethylformamide (60 ml) and it melted (3-chlorophenyl) piperazine monohydrochloride (3.0 g) in tetrahydrofuran (50 ml), after adding triethylamine (4.5 ml), 16 hours it agitated under room temperature including m-nitrobenzene sulfonyl chloride (2.85 g).

reaction mixture under vacuum sequential you washed organic layer with the water and saturated saline including concentration and ethylacetate, dried with sodium sulfate.

1-(3-chlorophenyl)-4- it acquired (3-nitrobenzene sulfonyl) piperazine (2.69 g) in residue under vacuum, it concentrated, including ether as pale yellow crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 3.12 - 3.40 (8 H, m), 6.70 - 6.92 (3 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.80 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.08 - 8.18 (1 H, m), 8.45 - 8.54 (1 H, m), 8.60 - 8.66 (1 H, m).

[0565]

Reference Example 150

It melted aniline (1.96 g) in ethylacetate (100 ml), after adding triethylamine (3 ml), 3 hours it agitated under room temperature including m-nitrobenzene sulfonyl chloride (4.43 g).

sequential you washed reaction mixture with water, and saturated saline dried with sodium sulfate.

3-nitro-N- it acquired [fenirubenzennsuruhonamido] (4.14 g) in residue under vacuum, it concentrated, including hexane:ethylacetate =4:1 as pale yellow crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 6.61 (1 H, s), 7.00 - 7.40 (5 H, m), 7.66 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.00 - 8.08 (1 H, m), 8.30 - 8.45 (1 H, m), 8.62 (1 H, t, J=2.0Hz).

[0566]

## 参考例 151

モルホリン(1.74g)を酢酸エチル(150ml)に溶解、トリエチルアミン(3ml)を加えた後、氷冷下に m-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(4.43g)を加えた後、室温下に 2 時間撹拌した。

反応液を水を加え析出した結晶をろ取、水洗、乾燥を行い、4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)モルホリン(5.32g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.00-3.14(4H, m), 3.72-3.82(4H, m), 7.80(1H, t, J=8.0Hz), 8.06-8.14(1H, m), 8.46-8.55(1H, m), 8.61(1H, t, J=1.8Hz).

【0567】

## 参考例 152

イソニペコチン酸エチル(7.86g)を酢酸エチル(200ml)に溶解、トリエチルアミン(7ml)を加えた後、氷冷下に m-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(8.86g)を加え室温下に 3 時間撹拌した。

反応液を水、希塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にエーテルを加え 1-(3-ニトロベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(13.1g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.70-2.10(4H, m), 2.20-2.40(1H, m), 2.50-2.72(2H, m), 3.60-3.75(2H, m), 4.11(2H, q, J=7.0Hz), 7.78(1H, t, J=8.0Hz), 8.05-8.15(1H, m), 8.40-8.55(1H, m), 8.60(1H, t, J=1.8Hz).

【0568】

## 参考例 153

1-(3-クロロフェニル)-4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)ピペラジン(2.41g)を 85%エチルアルコール水(100ml)に溶解し、鉄粉(1.79g)及び塩化カルシウム(0.35g)を加え 2 時間加熱還流した。

不溶物をろ取、ろ液を減圧下に乾固した。

残渣に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣にエーテルを加え 3-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-スルホニル]フェニ

## Reference Example 151

It melted morpholine (1.74 g) in ethylacetate (150 ml), after adding triethylamine (3 ml), after adding m-nitrobenzene sulfonyl chloride (4.43 g) to under ice cooling, 2 hours it agitated under the room temperature.

It filtered crystal which precipitated reaction mixture including waterdried water wash, 4 - it acquired (3 -nitrobenzene sulfonyl) morpholine (5.32 g) as colorless crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 3.00 - 3.14 (4 H, m), 3.72 - 3.82 (4 H, m), 7.80 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.06 - 8.14 (1 H, m), 8.46 - 8.55 (1 H, m), 8.61 (1 H, t, J=1.8Hz).

【0567】

## Reference Example 152

It melted isonipecotic acid ethyl (7.86 g) in ethylacetate (200 ml), after adding triethylamine (7 ml), in under ice cooling 3 hours it agitated under room temperature including m-nitrobenzene sulfonyl chloride (8.86 g).

sequential you washed reaction mixture with water, dilute hydrochloric acid and saturated saline dried with sodium sulfate.

1 - (3 -nitrobenzene sulfonyl) -piperidine -4- carboxylic acid ethyl ester it acquired (13.1 g) in residue under vacuum, it concentrated, including ether as colorless crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.25 (3 H, t, J=7.0Hz), 1.70 - 2.10 (4 H, m), 2.20 - 2.40 (1 H, m), 2.50 - 2.72 (2 H, m), 3.60 - 3.75 (2 H, m), 4.11 (2 H, q, J=7.0Hz), 7.78 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.05 - 8.15 (1 H, m), 8.40 - 8.55 (1 H, m), 8.60 (1 H, t, J=1.8Hz).

【0568】

## Reference Example 153

1 - (3 -chlorophenyl) - 4 - it melted (3 -nitrobenzene sulfonyl) piperazine (2.41 g) in 85% ethyl alcohol water (100 ml), 2 hours heating and refluxing it did iron decimeter (1.79 g) and including calcium chloride (0.35 g).

insoluble matter was filtered, filtrate dry solid was done under vacuum.

In residue sequential you washed organic layer with water and the saturated saline including ethylacetate, dried with sodium sulfate.

3 - it acquired [4 - (3 -chlorophenyl) piperazine -1- sulfonyl] phenyl amine (2.03 g) in residue under vacuum,

ルアミン(2.03g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.00-3.40(8H, m), 3.94(2H, s), 6.70-7.20(3H, m), 7.31(1H, t, J=8.0Hz).

【0569】

参考例 154

3-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(3.37g)をメチルアルコール(100ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(含水)(0.52g)を加え水素気流下、室温で2時間攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を減圧下に乾固した。

残渣にエーテルを加え結晶化して、3-アミノ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド(2.03g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub> 1drop) δ 3.98(2H, s), 6.70-6.80(1H, m), 7.00-7.30(8H, m), 8.74(1H, s).

【0570】

参考例 155

4-(3-ニトロベンゼンスルホニル)モルホリン(4.8g)をメチルアルコール(200ml)に懸濁し、10%パラジウム炭素(含水)(1.0g)を加え水素気流下、室温で3時間攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を減圧下に乾固した。

残渣にエーテルを加え結晶化して、(3-モルホリン-4-スルホニル)フェニルアミン(3.88g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.95-3.06(4H, m), 3.70-3.80(4H, m), 3.93(2H, s), 6.88(1H, d, J=2.0, 8.0Hz), 7.00-7.15(2H, m), 7.31(1H, t, J=8.0Hz).

【0571】

参考例 156

1-(3-ニトロベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(7.5g)をエチルアルコール(150ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(含水)(0.75g)を加え水素気流下、室温で2時間攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を減圧下に乾固した。

itconcentrated, including ether as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 3.00 - 3.40 (8 H, m), 3.94 (2 H, s), 6.70 - 7.20 (3 H, m), 7.31 (1 H, t, J=8.0Hz).

【0569】

Reference Example 154

3 -nitro -N- it melted [fenirubenzennsuruhonamido ] (3.37 g ) in methyl alcohol (100 ml ), under hydrogen stream , 2 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon (containing water ) (0.52 g ).

catalyst removal by filtration , filtrate dry solid was done under vacuum .

crystallization doing in residue including ether , 3 -amino -N- it acquired[fenirubenzennsuruhonamido ] (2.03 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>+DMSO -d<sub>6</sub> 1drop );de 3.98 (2 H, s ), 6.70 - 6.80 (1 H, m ), 7.00 - 7.30 (8 H, m ), 8.74 (1 H, s ).

【0570】

Reference Example 155

4 - suspension it did (3 -nitrobenzene sulfonyl ) morpholine (4.8 g ) in methyl alcohol (200 ml ), under the hydrogen stream , 3 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon (containing water ) (1.0 g ).

catalyst removal by filtration , filtrate dry solid was done under vacuum .

crystallization doing in residue including ether , it acquired (3 -morpholine -4- sulfonyl ) phenyl amine (3.88 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 2.95 - 3.06 (4 H, m ), 3.70 - 3.80 (4 H, m ), 3.93 (2 H, s ), 6.88 (1 H, dd, J=2.0, 8.0Hz ), 7.00 - 7.15 (2 H, m ), 7.31 (1 H, t, J=8.0Hz ).

【0571】

Reference Example 156

1 - (3 -nitrobenzene sulfonyl ) -piperidine -4- carboxylic acid ethyl ester it melted (7.5 g ) in ethyl alcohol (150 ml ), under hydrogen stream , 2 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon (containing water ) (0.75 g ).

catalyst removal by filtration , filtrate dry solid was done under vacuum .

残渣にエチルアルコール-エーテルを加え結晶化して、1-(3-アミノベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル(4.88g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22(3H, t, J=7.2Hz), 1.70-2.05(4H, m), 2.16-2.38(1H, m), 2.50(1H, t, J=11.4Hz), 2.51(1H, t, J=11.4Hz), 3.56-3.72(2H, m), 3.91(2H, s), 4.11(2H, q, J=7.2Hz), 6.85(1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 7.00-7.16(2H, m), 7.20-7.35(1H, m).

【0572】

#### 参考例 157

3-ヒドロキシアセトアニリド(7.6g)及び炭酸カリウムを N,N-ジメチルホルムアミド(75ml)に懸濁、o-フルオロニトロベンゼン(7.1g)を加え 120 deg C に加温下に 2 時間攪拌した。

反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、N-[3-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]アセタミド(15.7g)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.16(3H, s), 6.74-6.84(1H, m), 7.03-7.10(1H, m), 7.16-7.40(5H, m), 7.46-7.58(1H, m), 7.96(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz).

【0573】

#### 参考例 158

3-ヒドロキシアセトアニリド(7.6g)及び炭酸カリウムを N,N-ジメチルホルムアミド(100ml)に懸濁、m-ジニトロベンゼン(8.4g)を加え 120 deg C に加温下に 14 時間攪拌、更に 150 deg C に加温下に 7 時間攪拌した。

反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]アセタミド(6.1g)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-N

MR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.17(3H, s), 6.70-6.86(1H, m), 7.10-7.60(6H, m), 7.70-8.00(2H,

crystallization doing in residue including ethyl alcohol -ether, 1 - (3 -amino benzene sulfonyl ) -piperidine -4- carboxylic acid ethyl ester itacquired (4.88 g ) as pale yellow crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.22 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.70 - 2.05 (4 H, m ), 2.16 - 2.38 (1 H, m ), 2.50 (1 H, t, J=11.4Hz ), 2.51(1 H, t, J=11.4Hz ), 3.56 - 3.72 (2 H, m ), 3.91 (2 H, s ), 4.11 (2 H, q, J=7.2Hz ), 6.85 (1 H, dd, J=2.2, 8.0Hz ), 7.00 - 7.16 (2 H, m ), 7.20 -7.35 (1 H, m ).

[0572]

#### Reference Example 157

3 -hydroxy acetoanilide (7.6 g ) and potassium carbonate in N, N- dimethylformamide (75 ml ) in 120 deg C 2 hours wasagitated under heating including suspension and o-fluoro nitrobenzene (7.1 g ).

You opened reaction mixture to ice water , extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, it acquired N- [3 - (2 -nitro phenoxy ) phenyl ] acetamide (15.7 g ) as reddish brown oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 2.16 (3 H, s ), 6.74 - 6.84 (1 H, m ), 7.03 - 7.10 (1 H, m ), 7.16 - 7.40 (5 H, m ),7.46 - 7.58 (1 H, m ), 7.96 (1 H, dd, J=1.4, 8.0Hz ).

[0573]

#### Reference Example 158

3 -hydroxy acetoanilide (7.6 g ) and potassium carbonate in N, N- dimethylformamide (100 ml ) in 120 deg C under heating14 hour agitation, furthermore in 150 deg C 7 hours was agitated underheating including suspension and m-dinitrobenzene (8.4 g ).

You opened reaction mixture to ice water , extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it refined concentration and residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2 ), it acquired N- [3 - (3 -nitro phenoxy ) phenyl ] acetamide (6.1 g ) as brown oily substance .

<sup>1</sup>H-N

MR (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 2.17 (3 H, s ), 6.70 -



m).

【0574】

参考例 159

N-[3-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]アセタミド(10.5g)に 6N-塩酸 40ml を加え 3 時間加熱還流した。

冷却後、水(40ml)を加え析出した結晶をろ取した。

本品を希炭酸ナトリウム水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、3-(2-ニトロフェノキシ)フェニルアミン(7.5g)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75(2H, s), 6.35-6.55(3H, m), 7.00-7.25(3H, m), 7.40-7.58(1H, m), 7.93(1H, dd, J=1.6, 8.2Hz).

【0575】

参考例 160

N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]アセタミド(4g)に 6N-塩酸 20ml を加え 3 時間加熱還流した。

冷却後、希炭酸ナトリウム水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、3-(3-ニトロフェノキシ)フェニルアミン(2.5g)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.77(2H, s), 6.32-6.48(2H, m), 6.50-6.58(1H, m), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 7.30-7.39(1H, m), 7.47(1H, t, J=8.0Hz), 7.80(1H, t, J=2.2Hz), 7.90-7.98(1H, m).

【0576】

参考例 161

N-[3-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]アセタミド(4.2g)をメチルアルコール(150ml)に溶解、10%パラジウム炭素(0.5g)を加え、水素気流下に 2.5 時間攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を濃縮乾固して、N-[3-(2-アミノフェノキシ)フェニル]アセタミド(4.1g)を褐色油状物として得た。

6.86 (1 H, m), 7.10 - 7.60 (6 H, m), 7.70 - 8.00 (2 H, m).

【0574】

Reference Example 159

3 hours heating and refluxing it did in N-[3-(2-nitro phenoxy) phenyl] acetamide (10.5 g) including 6 N-hydrochloric acid 40ml .

After cooling, crystal which was precipitated including water (40 ml) was filtered.

This item after making alkalinity with rare sodium carbonate water, was extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, 3 - it acquired (2 -nitro phenoxy) phenyl amine (7.5 g) as reddish brown oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; δ 3.75 (2 H, s ) , 6.35 - 6.55 (3 H, m ) , 7.00 - 7.25 (3 H, m ) , 7.40 - 7.58 (1 H, m ) , 7.93 (1 H, dd, J=1.6, 8.2Hz) .

【0575】

Reference Example 160

3 hours heating and refluxing it did in N-[3-(3-nitro phenoxy) phenyl] acetamide (4 g) including 6 N-hydrochloric acid 20ml .

After cooling, after making alkalinity with rare sodium carbonate water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it refined concentration and residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:2) , 3 - it acquired (3 -nitro phenoxy) phenyl amine (2.5 g) as yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; δ 2.77 (2 H, s ) , 6.32 - 6.48 (2 H, m ) , 6.50 - 6.58 (1 H, m ) , 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz) , 7.30 - 7.39 (1 H, m ) , 7.47 (1 H, t, J=8.0Hz) , 7.80 (1 H, t, J=2.2Hz) , 7.90 - 7.98 (1 H, m ) .

【0576】

Reference Example 161

It melted N-[3-(2-nitro phenoxy) phenyl] acetamide (4.2 g) in methyl alcohol (150 ml) , 2.5 hours it agitated under hydrogen stream including 10% palladium-carbon (0.5 g) .

catalyst concentrated dry solid doing removal by filtration , filtrate , it acquired N-[3-(2-aminophenoxy) phenyl] acetamide (4.1 g) as brown oily substance .

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.13(3H s), 3.78(2H, s), 6.60-7.35(9H, m).

【0577】

参考例 162

N-[3-(3-ニトロフェノキシ)フェニル]アセタミド(1.0 g)をメチルアルコール(150ml)に溶解、10%パラジウム炭素(0.33g)を加え、水素気流下に 1.5 時間攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を濃縮乾固した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、N-[3-(3-アミノフェノキシ)フェニル]アセタミド(0.77g)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.15(3H, s), 3.70(2H, s), 6.30-6.50(3H, m), 6.70-6.85(1H, m), 7.05-7.35(5H, m).

【0578】

参考例 163

3-シアノフェノール(5.1g)、2,5-ジニトロベンゼン(7.23g)及び炭酸カリウム(5.92g)を N,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に懸濁 150 deg C に加温下に 22 時間攪拌した。

冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮、褐色油状物(12.1g)を得た。

本品をメチルアルコール(50ml)及び 1N-水酸化ナトリウム(50ml)に溶解、氷冷下に攪拌しながら 30%過酸化水素水(12ml)を滴下した。

そのまま 30 分攪拌した後、更に室温で 1 時間攪拌した。

析出した結晶をろ取、水洗、乾燥して、淡褐色結晶(6.8g)を得た。

つぎに、得られた結晶(5g)をメチルアルコール(100ml)に溶解、10%パラジウム炭素(0.9g)を加え、水素気流下に 2 時間攪拌した。

触媒をろ去、ろ液を濃縮、エーテルより結晶化して、3-(3-アミノフェノキシ)ベンズアミド(4.3g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.72(2H, brs), 5.40-6.20(2H, m), 6.26-6.50(3H, m), 7.02-7.20(2H, m), 7.30-7.56(3H, m).

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 2.13 (3 Hs), 3.78 (2 H, s), 6.60 - 7.35 (9 H, m).

【0577】

Reference Example 162

It melted N- [3 - (3 -nitro phenoxy ) phenyl ] acetamide (1.0 g ) in methyl alcohol (150 ml ), 1.5 hours it agitated under hydrogen stream including 10% palladium-carbon (0.33 g ).

catalyst removal by filtration , filtrate concentrated dry solid was done.

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:2 ), it acquired N- [3 - (3 -aminophenoxy ) phenyl ] acetamide (0.77 g ) as reddish brown oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 2.15 (3 H, s ), 3.70 (2 H, s ), 6.30 - 6.50 (3 H, m ), 6.70 - 6.85 (1 H, m ), 7.05 - 7.35 (5 H, m ).

【0578】

Reference Example 163

3 -cyano phenol (5.1 g ), 2 and 5 -dinitrobenzene (7.23 g ) and potassium carbonate (5.92 g ) in N, N- dimethylformamide (50 ml ) in the suspension 150 deg C 22 hours was agitated under heating.

After cooling, it extracted with ethylacetate including water, washed extracted liquid with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentration and brown oily substance (12.1 g ) were acquired.

While methyl alcohol (50 ml ) and melting this item in 1 N- sodium hydroxide (50 ml ), agitating in under ice cooling it dripped 30% hydrogen peroxide water (12 ml ).

After 30 minutes agitating that way, furthermore 1 hour it agitated with room temperature .

It filtered crystal which it precipitated, water wash , dried, acquired light brown crystal (6.8 g ).

Next, it melted crystal (5 g ) which is acquired in methyl alcohol (100 ml ), 2 hours it agitated under hydrogen stream including 10% palladium-carbon (0.9 g ).

catalyst it concentrated removal by filtration , filtrate , crystallization did from ether , 3 -it acquired (3 -aminophenoxy ) benzamide (4.3 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 3.72 (2 H, brs ), 5.40 - 6.20 (2 H, m ), 6.26 - 6.50 (3 H, m ), 7.02 - 7.20 (2 H, m ), 7.30 - 7.56 (3 H, m ).

【0579】

参考例 164

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(1.77g)をメチルアルコール(20ml)に溶解、氷冷下に攪拌しながら水素化ほう素ナトリウム(0.2g)を加えた。

反応液を室温に戻し、30 分攪拌後、濃縮、炭酸ナトリウム水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オール(1.5 g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72-2.12(2H, m), 2.48(3H, s), 3.17(3H, s), 3.20-3.35(1H, m), 3.55-3.72(1H, m), 4.10(1H, brs), 4.69(1H, t, J=3.5Hz), 7.72(1H, s).

【0580】

参考例 165

N-ベンジル-3-アミノプロピオン酸エチルエステル(15.5g)をエタノール(100ml)に溶解、アクリル酸エチル(7.85g)を加え 70 deg C に保ち 16 時間攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮乾固して、3-[ベンジル(2-エトキシカルボニルエチルアミノ)プロピオン酸エチルエステル(17.8g)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(6H, t, J=7.1Hz), 2.46(4H, t, J=7.0Hz), 2.81(4H, t, J=7.0Hz), 3.59(2H, s), 4.11(4H, q, J=7.1Hz), 7.20-7.35(5H, m).]

【0581】

参考例 166

3-[ベンジル(2-エトキシカルボニルエチルアミノ)プロピオン酸エチルエステル(17.8g)をエチルアルコール(150ml)及び 1N-塩酸(60ml)に溶解、10%パラジウム炭素(含水)(2.0g)を加え水素気流下に 3 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮乾固して、3-(2-エトキシカルボニルエチルアミノ)プロピオン酸エチルエステル(12.2g)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(6H, t, J=7.1Hz), 2.50(4H, t, J=6.6Hz), 2.90(4H, t, J=6.6Hz), 4.15(4H, q, J=7.1Hz).]

【0582】

参考例 167

【0579】

Reference Example 164

While 2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro -6H-pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-on (1.77 g ) in methyl alcohol (20 ml ),agitating in under ice cooling it added hydrogenation boron sodium (0.2 g ).

You reset reaction mixture to room temperature , after 30 minutes agitating, aftermaking alkalinity with concentration and sodium carbonate water, you extractedwith ethylacetate , after drying extracted liquid with sodium sulfate , refiningconcentration and residue with basic [shirikagerukuromatogurafii ] (ethylacetate ) , 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido youacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ol (1.5 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.72 - 2.12 (2 H, m ) , 2.48 (3 H, s ) , 3.17 (3 H, s ) , 3.20 - 3.35 (1 H, m ) , 3.55 -3.72 (1 H, m ) , 4.10 (1 H, brs ) , 4.69 (1 H, t, J=3.5Hz ) , 7.72 (1 H, s ).

【0580】

Reference Example 165

It melted N- benzyl -3- amino propionic acid ethyl ester ester (15.5 g ) in ethanol (100 ml ) , it maintained at 70 deg C including ethyl acrylate (7.85 g ) and 16 hours agitated.

concentrated dry solid doing reaction mixture under vacuum , 3 - [It acquired benzyl (2 -ethoxy carbonyl ethylamino ) propionic acid ethyl ester ester (17.8 g ) as colorless oil . <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.24 (6 H, t, J=7.1Hz ) , 2.46 (4 H, t, J=7.0Hz ) , 2.81 (4 H, t, J=7.0Hz ) , 3.59 (2 H, s ) , 4.11 (4 H, q, J=7.1Hz ) , 7.20 - 7.35(5 H, m ). ]

【0581】

Reference Example 166

3 - [ethyl alcohol (150 ml ) and it melted benzyl (2 -ethoxy carbonyl ethylamino ) propionic acid ethyl ester ester (17.8 g ) in 1 N- hydrochloric acid (60 ml ) , 3 hours it agitated under hydrogen stream including 10% palladium-carbon (containing water ) (2.0 g ) . concentrated dry solid doing reaction mixture under vacuum , 3 - it acquired (2 -ethoxy carbonyl ethylamino ) propionic acid ethyl ester ester (12.2 g ) as colorless oil . <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.26 (6 H, t, J=7.1Hz ) , 2.50 (4 H, t, J=6.6Hz ) , 2.90 (4 H, t, J=6.6Hz ) , 4.15 (4 H, q, J=7.1Hz ). ]

【0582】

Reference Example 167

4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(18.22g)をアセトニトリル(300ml)に溶解、トリエチルアミン(35ml)を加えた後、氷冷下にメタンスルホニルクロリド(13.75ml)を滴下し、更に45分間撹拌した。

ついで、反応液を水冷し、3-(2-エトキシカルボニルエチルアミノ)プロピオン酸エチルエステル(22.5g)を滴下、室温に戻し2時間撹拌した。

反応液を減圧下に濃縮、残渣に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下に濃縮、残渣をエチルアルコール(200ml)に溶解、氷冷下に28%ナトリウムエトキシド(20g)を滴下、室温に戻し2時間撹拌した。

反応液を減圧下に濃縮乾固した。

残渣に酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣に6N-塩酸(100ml)を加え、1時間加熱還流した。

反応液を濃縮乾固した後、アセトンを加え淡黄色結晶状の3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオン酸一塩酸(16.46g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.44(3H, s), 2.59(2H, t, J=7.4Hz), 2.63(2H, t, J=7.1Hz), 3.68(2H, t, J=7.1Hz), 3.84(2H, t, J=7.1Hz), 8.47(1H, s), 12.36(1H, brs).

【0583】

参考例 168

3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオン酸一塩酸(0.815g)をテトラヒドロフラン(20ml)に懸濁、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.46g)、1-Boc-ピペラジン(0.62g)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.69g)を加え室温下に6時間撹拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし、抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メチルアルコール=10:

4-hydroxy-2-methyl pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester it melted (18.22 g) in acetonitrile (300 ml), after adding triethylamine (35 ml), to under ice cooling it dripped methane sulfonyl chloride (13.75 ml), furthermore 45 min agitated.

Next, water cooling it did reaction mixture, 3 - dripped (2-ethoxy carbonyl ethylamino) propionic acid ethyl ester ester (22.5 g), reset to room temperature and 2 hours agitated.

reaction mixture under vacuum in concentration and residue you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate, dried with sodium sulfate.

It melted concentration and residue in ethyl alcohol (200 ml) under vacuum, to under ice cooling dripped 28% sodium ethoxide (20 g), reset to room temperature and 2 hours agitated.

reaction mixture concentrated dry solid was done under vacuum.

In residue you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, 1 hour heating and refluxing it made residue including 6 N- hydrochloric acid (100 ml).

pale yellow crystalline 3-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl) propanoic acid one hydrochloric acid (16.46 g) was acquired concentrated dry solid after doing the reaction mixture, including acetone.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.44 (3 H, s), 2.59 (2 H, t, J=7.4Hz), 2.63 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.68 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.84 (2 H, t, J=7.1Hz), 8.47 (1 H, s), 12.36 (1 H, brs).

[0583]

Reference Example 168

3-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl) propanoic acid one hydrochloric acid (0.815 g) in tetrahydrofuran (20 ml) 6 hours was agitated under room temperature suspension, 1-hydroxybenzotriazole azole monohydrate (0.46 g), 1-Boc-piperazine (0.62 g) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (0.69 g).

It concentrated reaction mixture, in residue, it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water, extracted.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii] (ethylacetate :methyl

1)で精製、ジイソプロピルエーテルより結晶化して 4-[3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.02g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48(9H, s), 2.70(2H, t, J=7.2Hz), 2.76(2H, t, J=7.0Hz), 3.38-3.65(8H, m), 3.77(2H, t, J=7.2Hz), 3.95(2H, t, J=7.0Hz), 8.70(1H, s).

【0584】

#### 参考例 169

4-[3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.0g)をメチルアルコール(20ml)に溶解、氷冷下に攪拌しながら水素化ほう素ナトリウム(0.2g)を加えた。

反応液を室温に戻し、1 時間攪拌後、濃縮、水を加え酢酸エチルで抽出した。

有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、4-[3-(5-ヒドロキシ-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.5g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47(9H, s), 1.70-2.20(2H, m), 2.45(3H, s), 2.72(2H, t, J=7.5Hz), 3.35-4.05(12H, m), 4.73(1H, t, J=3.6Hz), 7.96(1H, s).

【0585】

#### 参考例 170

3-クロロフェノキシアニリン(2.2g)を酢酸エチル(60ml)に溶解、トリエチルアミン(1.54ml)を加えた後、氷冷下にベンゼンスルホンクロリド(1.94g)を滴下、2 時間、更に室温下に 2 時間攪拌した。

反応液に水を加え抽出、有機層を希塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(1.65g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 6.70-6.95(5H, m), 7.00-7.35(3H, m), 7.40-7.65(3H, m), 7.75-7.86(2H, m).

alcohol =10:1), crystallization did from diisopropyl ether jp11 and 4 - it acquired [3 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ) propanoyl ] piperazine -1- carboxylic acid t- butyl ester (1.02 g ) as colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.48 (9 H, s ) , 2.70 (2 H, t, J=7.2Hz ) , 2.76 (2 H, t, J=7.0Hz ) , 3.38 - 3.65 (8 H, m ) , 3.77 (2 H, t, J=7.2Hz ) , 3.95(2 H, t, J=7.0Hz ) , 8.70 (1 H, s ) .

【0584】

#### Reference Example 169

4 - While melting [3 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ) propanoyl ] piperazine -1- carboxylic acid t- butyl ester (1.0 g ) in methyl alcohol (20 ml ) , agitating in the under ice cooling it added hydrogenation boron sodium (0.2 g ) .

You reset reaction mixture to room temperature , you extracted with ethylacetate 1 hour agitation later, including concentration and water.

After drying organic layer with sodium sulfate , refining concentration and the residue with basic [shirikagerukuromatogurafii ] (ethylacetate ) , 4 - it acquired [3 - (5 -hydroxy -2- methyl -6, 7-dihydro -5H-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ) propanoyl ] piperazine -1- carboxylic acid t- butyl ester (1.5 g ) as the colorless crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.47 (9 H, s ) , 1.70 - 2.20 (2 H, m ) , 2.45 (3 H, s ) , 2.72 (2 H, t, J=7.5Hz ) , 3.35 - 4.05(12 H, m ) , 4.73 (1 H, t, J=3.6Hz ) , 7.96 (1 H, s ) .

【0585】

#### Reference Example 170

3 -chlorophenoxy aniline it melted (2.2 g ) in ethylacetate (60 ml ) , after adding triethylamine (1.54 ml ) , to under ice cooling it dripped benzene sulfonyl chloride (1.94 g ) , 2 hours , furthermore 2 hours agitated under room temperature .

In reaction mixture you washed extraction and organic layer in order of dilute hydrochloric acid , saturated saline including water, dried with sodium sulfate .

Under vacuum , concentrating, it acquired N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] [benzensurhoneamido ] (1.65 g ) as the colorless oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O);de 6.70 - 6.95 (5 H, m ) , 7.00 - 7.35 (3 H, m ) , 7.40 - 7.65 (3 H, m ) , 7.75 - 7.86 (2 H, m ) .

## 【0586】

## 参考例 171

3-クロロフェノキシアニリン(2.2g)を酢酸エチル(60ml)に溶解、トリエチルアミン(1.54ml)を加えた後、氷冷下にメタンスルホニルクロリド(1.26g)を滴下、2時間攪拌した。

反応液に水を加え抽出、有機層を希塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮して、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]メタンスルホンアミド(2g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.05(3H, s), 6.59(1H, brs), 6.77-6.85(1H, m), 6.86-7.02(4H, m), 7.05-7.18(1H, m), 7.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.0Hz).

## 【0587】

## 参考例 172

3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)プロピオン酸一塩酸(2.72g)をテトラヒドロフラン(60ml)に懸濁、トリエチルアミン(1.4ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.46g)、2-アミノエチルモルホリン(1.62g)及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(2.4g)を加え室温下に 17 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、エーテルより結晶化して 3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル)-N-(2-モルホリン-4-イル-エチル)プロパンアミド(2.02g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38-2.50(6H, m), 2.56(3H, s), 2.56-2.76(4H, m), 3.36(2H, q, J=5.7Hz), 3.62-3.80(4H, m), 3.73(2H, t, J=6.4Hz), 3.98(2H, t, J=6.4Hz), 6.04-6.20(1H, m), 8.70(1H, s).

## 【0588】

## 参考例 173

2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.97g)にトルエン(10ml)及び無水酢酸(1

## 【0586】

## Reference Example 171

3-chlorophenoxy aniline it melted (2.2 g) in ethylacetate (60 ml), after adding triethylamine (1.54 ml), to under ice cooling it dripped methane sulfonyl chloride (1.26 g), 2 hours agitated.

In reaction mixture you washed extraction and organic layer in order of dilute hydrochloric acid, saturated saline including water, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, concentrating, it acquired N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] methane sulfonamide (2 g) as colorless oil.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.05 (3 H, s), 6.59 (1 H, brs), 6.77 - 6.85 (1 H, m), 6.86 - 7.02 (4 H, m), 7.05 - 7.18 (1 H, m), 7.26 (1 H, d, J=8.4Hz), 7.34 (1 H, d, J=8.0Hz).

## 【0587】

## Reference Example 172

3-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl) propanoic acid one hydrochloric acid (2.72 g) in tetrahydrofuran (60 ml) 17 hours was agitated under room temperature suspension and triethylamine (1.4 ml), 1-hydroxybenzotriazole azole monohydrate (0.46 g), 2-aminoethyl morpholine (1.62 g) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (2.4 g).

It concentrated reaction mixture, in residue, it extracted including the ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with basic [shirikagerukaramukuromatografii] (ethylacetate), crystallization did from ether and 3-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8-yl) -N- it acquired (2-morpholine-4-yl-ethyl) propane amide (2.02 g) as colorless crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38 - 2.50 (6 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.56 - 2.76 (4 H, m), 3.36 (2 H, q, J=5.7Hz), 3.62 - 3.80 (4 H, m), 3.73 (2 H, t, J=6.4Hz), 3.98 (2 H, t, J=6.4Hz), 6.04 - 6.20 (1 H, m), 8.70 (1 H, s).

## 【0588】

## Reference Example 173

2-methyl-7,8-dihydro-6H-pyrido 3 hours heating and refluxing it did in [2 and 3 -d] pyrimidine -5-on (0.97 g)

ml)を加え 3 時間加熱還流した。

反応液に炭酸水素ナトリウム水を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルを加え抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製、エーテルより結晶化して 8-アセチル-2-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-オン(0.9g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.71(3H, s), 2.74(3H, s), 2.78(2H, t, J=6.8Hz), 4.28(2H, t, J=6.8Hz), 9.06(1H, s).

【0589】

参考例 174

2-アミノチオフェノール(6.26g)及びテトラブチルアンモニウムヨジド(0.93g)を 10%水酸化ナトリウム水(100ml)及びトルエン(100ml)に溶解、室温下に攪拌しながら、o-フルオロニトロベンゼン(7.05g)を滴下、更に 5 時間攪拌した。

反応液をトルエンで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下に濃縮し、2-(2-ニトロフェニルスルファニル)フェニルアミン(13.5g)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.29(2H, brs), 6.75-6.92(3H, m), 7.10-7.50(4H, m), 8.28(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz).

【0590】

参考例 175

2-(2-ニトロフェニルスルファニル)フェニルアミン(2.46g)をピリジン(6ml)に溶解、無水酢酸(3g)を加え 50 deg C に加温下に 15 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下に濃縮し、残渣をエーテルより結晶化して、N-[2-(2-ニトロフェニルスルファニル)フェニル]アセタミド(2.1g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.06(3H, s), 6.71(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.16-7.65(5H, m), 8.10(1H, brs), 8.30(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 8.53(1H, d, J=8.0Hz)

toluene (10 ml) and including acetic anhydride (1 ml).

In reaction mixture after making alkalinity including sodium bicarbonate water, you washed extraction and organic layer with saturated saline including ethylacetate, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate), crystallization did from ether and 8-acetyl-2-methyl-7, 8-dihydro-6H-pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-on (0.9 g) as colorless crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 2.71 (3 H, s), 2.74 (3 H, s), 2.78 (2 H, t, J=6.8Hz), 4.28 (2 H, t, J=6.8Hz), 9.06 (1 H, s).

【0589】

Reference Example 174

While 2-amino thiophenol (6.26 g) and 10% sodium hydroxide water (100 ml) and melting [tetorabuchiruanmoniumuyoojido] (0.93 g) in toluene (100 ml), agitating under room temperature, it dripped o-fluoro nitrobenzene (7.05 g), furthermore 5 hours agitated.

It extracted reaction mixture with toluene, washed organic layer with the saturated saline, dried with sodium sulfate.

It concentrated under vacuum, 2 - it acquired (2-nitrophenyl sulfanyl) phenyl amine (13.5 g) as brown oily substance.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 4.29 (2 H, brs), 6.75 - 6.92 (3 H, m), 7.10 - 7.50 (4 H, m), 8.28 (1 H, dd, J=1.2, 8.0Hz).

【0590】

Reference Example 175

2 - It melted (2-nitrophenyl sulfanyl) phenyl amine (2.46 g) in pyridine (6 ml), in 50 deg C 15 hours agitated under heating including acetic anhydride (3 g).

It concentrated reaction mixture, in residue, it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

It concentrated under vacuum, crystallization did residue from the ether, it acquired N-[2-(2-nitrophenyl sulfanyl) phenyl] acetamide (2.1 g) as yellow crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 2.06 (3 H, s), 6.71 (1 H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.16 - 7.65 (5 H, m), 8.10 (1 H, brs), 8.30 (1 H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 8.53 (1 H,

z).

【0591】

参考例 176

N-[2-(2-ニトロフェニルスルファニル)フェニル]アセタミド(2.0g)を 50%メチルアルコール水(100ml)に溶解、塩化カルシウム(0.39g)及び鉄粉(3.87 g)を加え、2 時間加熱還流した。

不溶物をろ取、ろ液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下に濃縮して、N-[2-(2-アミノフェニルスルファニル)フェニル]アセタミド(1.61g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.16(3H,s), 4.27(2 H,s), 6.65-6.80(2H,m), 6.98-7.40(5H,m), 7.92 (1H,brs), 8.17(1H,d,J=8.0Hz).

【0592】

参考例 177

2-アミノベンゼンチオール(0.63g)をメチルアルコール(12ml)及び 1N-水酸化ナトリウム(5ml)に溶解、2-ブロモ-5-ニトロチオフェン(0.94g)を加え、室温下に 5 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製、ヘキサンより結晶化して、2-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(0.206g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 4.38(2H,s), 6.80-6.90(3H,m), 7.20-7.40(1H,m), 7.47(1H,dd,J=1.6, 7.8Hz), 7.74(1H,d,J=4.4Hz).

【0593】

参考例 178

3-アミノベンゼンチオール(0.63g)をメチルアルコール(12ml)及び 1N-水酸化ナトリウム(5ml)に溶解、2-ブロモ-5-ニトロチオフェン(0.94g)を加え、室温下に 16 時間攪拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とし

d, J=8.0Hz).

【0591】

Reference Example 176

It melted N- [2 - (2 -nitrophenyl sulfanyl ) phenyl ] acetamide (2.0 g ) in 50% methyl alcohol water (100 ml ) , 2 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.39 g ) and including iron decimeter (3.87 g ) .

It filtered insoluble matter , concentrated filtrate , in residue , it extracted including ethylacetate and water .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Concentrating under vacuum , it acquired N- [2 - (2 -amino phenyl sulfanyl ) phenyl ] acetamide (1.61 g ) as yellow crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; δ 2.16 ( 3 H , s ) , 4.27 ( 2 H , s ) , 6.65 - 6.80 ( 2 H , m ) , 6.98 - 7.40 ( 5 H , m ) , 7.92 ( 1 H , brs ) , 8.17 ( 1 H , d , J=8.0Hz ) .

【0592】

Reference Example 177

2 -amino benzenethiol methyl alcohol (12 ml ) and it melted (0.63 g ) in 1 N- sodium hydroxide (5 ml ) , 5 hours it agitated under room temperature 2 -bromo -5-nitro thiophene including (0.94 g ) .

It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water .

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =2:1 ) , crystallization did from hexane , 2 - it acquired (5 -nitro thiophene -2- yl sulfanyl ) phenyl amine (0.206 g ) as the yellow crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; δ 4.38 ( 2 H , s ) , 6.80 - 6.90 ( 3 H , m ) , 7.20 - 7.40 ( 1 H , m ) , 7.47 ( 1 H , dd , J=1.6 , 7.8Hz ) , 7.74 ( 1 H , d , J=4.4Hz ) .

【0593】

Reference Example 178

3 -amino benzenethiol methyl alcohol (12 ml ) and it melted (0.63 g ) in 1 N- sodium hydroxide (5 ml ) , 16 hours it agitated under room temperature 2 -bromo -5-nitro thiophene including (0.94 g ) .

It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water



た。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製、ヘキサンより結晶化して、2-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(0.887g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.79(2H,s), 6.64-6.92(3H,m), 6.95(1H,d,J=4.4Hz), 7.18(1H,dd,J=7.6,8.0Hz), 7.77(1H,d,J=4.4Hz).

【0594】

参考例 179

3-クロロベンゼンチオール(0.58g)をメチルアルコール(12ml)及び 1N-水酸化ナトリウム(5ml)に溶解、2-ブロモ-5-ニトロチオフェン(0.94g)を加え、室温下に3時間撹拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、2-(3-クロロフェニルスルファニル)-5-ニトロチオフェン(0.99g)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07(1H,d,J=4.4Hz), 7.30-7.42(4H,m), 7.82(1H,d,J=4.4Hz).

【0595】

参考例 180

2-(3-クロロフェニルスルファニル)-5-ニトロチオフェン(0.99g)を 90%含水テトラヒドロフラン(50ml)に溶解、塩化カルシウム(0.222g)及び鉄粉(0.46g)を加え、6時間加熱還流した。

不溶物をろ取、ろ液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下に濃縮して、5-(3-クロロフェニルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン(0.4g)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 4.05(2H,s), 6.13(1H,d,J=3.6Hz), 6.9(1H,d,J=3.6Hz), 7.00-7.25(4

including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate=2:1), crystallization did from hexane, 2 - it acquired (5 -nitro thiophene -2- yl sulfanyl) phenyl amine (0.887 g) as the yellow crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 3.79 (2 H, s), 6.64 - 6.92 (3 H, m), 6.95 (1 H, d, J=4.4Hz), 7.18 (1 H, dd, J=7.6, 8.0Hz), 7.77 (1 H, d, J=4.4Hz).

【0594】

Reference Example 179

3 -chlorobenzene thiol methyl alcohol (12 ml) and it melted (0.58 g) in 1 N- sodium hydroxide (5 ml), 3 hours itagitated under room temperature 2 -bromo -5-nitro thiophene including (0.94 g).

It concentrated reaction mixture, in residue, it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate=4:1), 2- (3 -chlorophenyl sulfanyl) - 5 -nitro thiophene it acquired (0.99 g) as yellow oil.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 7.07 (1 H, d, J=4.4Hz), 7.30 - 7.42 (4 H, m), 7.82 (1 H, d, J=4.4Hz).

【0595】

Reference Example 180

2 - (3 -chlorophenyl sulfanyl) - 5 -nitro thiophene it melted (0.99 g) in 90% water-containing tetrahydrofuran \* (50 ml), 6 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.222 g) and including iron decimeter (0.46 g).

It filtered insoluble matter, concentrated filtrate, in residue, it extracted including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline, dried with sodium sulfate.

Concentrating under vacuum, 5 - it acquired (3 -chlorophenyl sulfanyl) thiophene -2- ylamine (0.4 g) as the reddish brown oil.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 4.05 (2 H, s), 6.13 (1 H, d, J=3.6Hz), 6.9 (1 H, d, J=3.6Hz),

H,m).

【0596】

参考例 181

2-メルカプトチオフェン(1.16g)をメチルアルコール(10ml)及びトリエチルアミン(1.6ml)に溶解、o-フルオール-ニトロベンゼン(1.55g)を加え、室温下に5時間撹拌した。

反応液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水でアルカリ性とした。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製、ヘキサンより結晶化して、2-(2-ニトロフェニルスルファニル)チオフェン(1.7g)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 6.96(1H,dd,J=1.4,8.4Hz), 7.15-7.35(2H,m), 7.30-7.50(2H,m), 7.67(1H,dd,J=1.4,5.4Hz), 8.26(1H,dd,J=1.4,8.4Hz).

【0597】

参考例 182

2-(2-ニトロフェニルスルファニル)チオフェン((1.63g)を80%メチルアルコール水(100ml)に溶解、塩化カルシウム(0.39g)及び鉄粉(1.95g)を加え、3時間加熱還流した。不溶物をろ取、ろ液を濃縮、残渣に、酢酸エチル及び水を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に濃縮して、2-(チオフェン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(1.4g)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 4.32(2H,s), 6.62-6.77(2H,m), 6.92-6.99(1H,m), 7.10-7.20(2H,m), 7.22-7.32(1H,m), 7.36-7.45(1H,m).

【0598】

参考例 183

4-メトキシベンジルアミン(7.72g,56.3mmol)のエタノール溶液(50ml)にアクリル酸エチル(6.20g)を滴下した。

混合物を室温で19時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(4-メトキシベンジル)-β-アラニンエチル(9.61g)を粗オイルとして得た。

7.00 - 7.25 (4 H, m ).

[0596]

Reference Example 181

2-mercapto thiophene methyl alcohol (10 ml ) and it melted (1.16 g ) in triethylamine (1.6 ml ), 5 hours itagitated under room temperature including o-fluoro -nitrobenzene (1.55 g ).

It concentrated reaction mixture , in residue , it made alkalinity with the saturated sodium bicarbonate \* water including ethylacetate and water.

You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated, refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii ] (hexane :ethylacetate =8:1 ),crystallization did from hexane , 2 - it acquired (2 -nitrophenyl sulfanyl ) thiophene (1.7 g ) as the yellow crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 6.96 (1 H, dd, J=1.4, 8.4Hz ), 7.15 - 7.35 (2 H, m ), 7.30 - 7.50 (2 H, m ), 7.67 (1 H, dd, J=1.4, 5.4Hz ), 8.26(1 H, dd, J=1.4, 8.4Hz ).

[0597]

Reference Example 182

2 - It melted (2 -nitrophenyl sulfanyl ) thiophene (1.63 g ) in 80% methyl alcohol water (100 ml ), 3 hours heating and refluxing it did calcium chloride (0.39 g ) and including iron decimeter (1.95 g ). It filtered insoluble matter , concentrated filtrate , in residue , itextracted including ethylacetate and water. You washed organic layer with saturated saline , dried with sodium sulfate . Concentrating under vacuum , 2 - it acquired (thiophene -2- yl sulfanyl ) phenyl amine (1.4 g ) as the colorless oil . <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 4.32 (2 H, s ), 6.62 - 6.77 (2 H, m ), 6.92 - 6.99 (1 H, m ), 7.10 - 7.20 (2 H, m ),7.22 - 7.32 (1 H, m ), 7.36 - 7.45 (1 H, m ). )

[0598]

Reference Example 183

4 -methoxy benzylamine ethyl acrylate (6.20 g ) was dripped to ethanol solution (50 ml ) of (7.72 g, 56.3mmol ).

mixture 19 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , N- (4 -methoxy benzyl ) - the;be-alanine ethyl it acquired (9.61 g ) as crude oil .

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

【0599】

参考例 184

4-クロロ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル (2.18g, 10.9mmol)、N-(4-メトキシベンジル)-β-アラニンエチル(3.50g)及び炭酸ナトリウム(1.27g)をエタノール(50ml)に混合させ、90 deg C で 1.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた。

混合物を水(100ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(4.15g)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23(3H,t,J=7.2Hz), 1.28(3H,t,J=7.0Hz), 2.54(3H,s), 2.64(2H,t,J=7.1Hz), 3.72(2H,t,J=7.1Hz), 3.79(3H,s), 4.09(2H,q,J=7.1Hz), 4.24(2H,q,J=7.1Hz), 4.65(2H,s), 6.83(2H,d,J=8.4Hz), 7.12(2H,d,J=8.4Hz), 8.53(1H,s).

【0600】

参考例 185

水素化ナトリウム(60%:0.45g)をエタノール(20ml)に溶解させ、ナトリウムエトキシドエタノール溶液を調整し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(4.13g, 10.3mmol)のエタノール溶液(30ml)に滴下した。

混合物を 90 deg C で 15 分間攪拌した。

空冷後、反応混合物を濾過し、少量のエタノールで洗浄した。

得られた固体を水(75ml)に懸濁させ、酢酸を用いて中和した。

混合物を濾過し、乾燥させ、5-ヒドロキシ-8-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(3.09g)を黄色結晶として得た。

mp112-115 deg C.

this compound above this without refining it used for following reaction.

[0599]

Reference Example 184

4 -chloro -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl (2.18 g, 10.9mmol ), N- (4 -methoxy benzyl ) - the;be -alanine ethyl (3.50 g ) and mixing sodium carbonate (1.27 g ) to ethanol (50 ml ), 1.5 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (100 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1 ), 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) -N- (4 -methoxy benzyl ) amino ] -2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (4.15 g ) as brown color oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.23 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.28 (3 H, t, J=7.0Hz ), 2.54 (3 H, s ), 2.64 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.72 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.79 (3 H, s ), 4.09 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.24 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.65 (2 H, s ), 6.83 (2 H, d, J=8.4Hz ), 7.12 (2 H, d, J=8.4Hz ), 8.53 (1 H, s ).

[0600]

Reference Example 185

Melting sodium hydride (60%: 0.45 g ) in ethanol (20 ml ), you adjusted sodium ethoxide ethanol solution , 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) -N- (4 -methoxy benzyl ) amino ] -2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl dripped to ethanol solution (30 ml ) of (4.13 g, 10.3mmol ).

mixture 15 min was agitated with 90 deg C.

After air cooling , it filtered reaction mixture , washed with ethanol of the trace .

Suspension doing solid which it acquires in water (75 ml ), itneutralized making use of acetic acid .

It filtered mixture , dried, 5 -hydroxy -8- (4 -methoxy benzyl ) -2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (3.09 g ) as yellow crystal .

mp112-115deg C.

元素分析値  $C_{19}H_{21}N_3$   
 $O_4 \cdot 1.1H_2O$  として

elemental analysis values

$C_{19}H_{21}N_3O_4 \cdot 1.1H_2O$   
 doing

Calcd: C, 60.82; H, 6.23; N, 11.20.

Calcd: C, 60.82; H, 6.23; N, 11.20.

Found: C, 60.63; H, 5.86; N, 11.08.

Found: C, 60.63; H, 5.86; N, 11.08.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ , keto:enol=3:1)  $\delta$  1.21 (0.75H, t, J=6.8Hz), 1.28(2.25H, t, J=7.2Hz), 2.50 (2.25H, s), 2.60(0.75H, s), 3.81(3H, s), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 4.28(2H, s), 4.74(1.5H, s), 4.90(0.5 H, br), 6.85-6.91(2H, m), 7.20-7.23(2H, m), 8.35 (0.75H, s), 8.77(0.25H, s), OH は同定していない. IR(KBr) 1669, 1634, 1551, 1512, 1404, 1381, 1354, 1304, 1275, 1248, 1223  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ ), keto:enol=3:1;  $\delta$  1.21 (0.75 H, t, J=6.8Hz), 1.28 (2.25 H, t, J=7.2Hz), 2.50 (2.25 H, s), 2.60 (0.75 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.23 (2 H, q, J=7.1Hz), 4.28 (2 H, s), 4.74 (1.5 H, s), 4.90 (0.5 H, br), 6.85 - 6.91 (2 H, m), 7.20 - 7.23 (2 H, m), 8.35 (0.75 H, s), 8.77 (0.25 H, s), as for OH identification the IR which has not been done(KBr) 1669, 1634, 1551, 1512, 1404, 1381, 1354, 1304, 1275 and 1248, 1223  $cm^{-1}$ .

【0601】

[0601]

参考例 186

Reference Example 186

5-ヒドロキシ-8-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(2.94g, 8.27mmol)を6規定塩酸(28ml)に溶解させ、その混合物を1.5時間加熱還流した。

5-hydroxy-8-(4-methoxy benzyl)-2-methyl-7,8-dihydro pyrido melting [2 and 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid ethyl (2.94 g, 8.27mmol) in 6 normal hydrochloric acid (28 ml), 1.5 hours heating and refluxing it did mixture.

反応混合物を0 deg Cで水酸化ナトリウムを用いて中和した。

reaction mixture was neutralized with 0 deg C making use of sodium hydroxide.

水(75ml)を加え、酢酸エチル(200ml+50ml×2)で抽出した。

Including water (75 ml), it extracted with ethylacetate (200 ml+50ml X 2).

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate.

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、8-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(1.77g)を無色結晶として得た。

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuomatogurafii] (hexane:ethylacetate =1:1\*ethylacetate:ethanol=20:1), 8-(4-methoxy benzyl)-2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5 (6 H)-on it acquired (1.77 g) as the colorless crystal.

mp79-81 deg C.

mp79-81deg C.

元素分析値  $C_{16}H_{17}N_3O_2$  として

elemental analysis values

$C_{16}H_{17}N_3O_2$   
 doing

Calcd: C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83.

Calcd: C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83.

Found: C, 67.87; H, 6.01; N, 14.86.

Found: C, 67.87; H, 6.01; N, 14.86.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.58(3H, s), 2.65(2 H, t, J=7.1Hz), 3.51(2H, t, J=7.1Hz), 3.81(3H, s), 4.90(2H, s), 6.85-6.90(2H, m), 7.22-7.27(2H, m), 8.73(1H, s).

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  2.58 (3 H, s), 2.65 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.51 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.81 (3 H, s), 4.90 (2 H, s), 6.85 - 6.90(2 H, m), 7.22 - 7.27 (2 H, m), 8.73 (1 H, s).

【0602】

[0602]

参考例 187

Reference Example 187

8-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(1.08g, 3.81mmol)及び6規定塩酸(12.0ml)の混合物を105 deg Cで24時間攪拌した。

反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化ナトリウムで飽和にした。

酢酸エチル(300ml+100ml×3)で抽出した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.41g)を黄色結晶として得た。

mp240-242 deg C(分解)。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.55(3H,s), 2.74(2H,t,J=7.1Hz), 3.70(2H,td,J=7.1,2.3Hz), 5.93(1H,br), 8.76(1H,s)。

【0603】

参考例 188

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(150mg, 0.92mmol)、マレイン酸(150mg)、炭酸カリウム(300mg)、パラジウム黒(15mg)及び10%パラジウム-炭素(45mg)を水(3.0ml)に混合させ、21.5時間加熱還流した。

空冷後、水酸化ナトリウムを用いてアルカリ性にし、触媒を濾過し、除いた。

濾液を酢酸で中和した(pH=6)。

水層を塩化ナトリウムで飽和にしクロロホルム(50ml×5)で抽出した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン(80mg)を粗淡黄色固体として得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.67(3H,s), 6.17(1H,d,J=7.6Hz), 7.94(1H,d,J=7.8Hz), 9.22(1H,s), 12.24(1H,br)。

【0604】

参考例 189

2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5(8H)-オン(370mg, 2.30mmol)及びオキシ塩化リン(7.5ml)を混

8 - (4 -methoxy benzyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (1.08 g, 3.81mmol ) and mixture of 6 normal hydrochloric acid (12.0 ml ) 24 hours was agitated with 105 deg C.

You poured reaction mixture to saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution , with sodium chloride made the saturated .

It extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 3 ) .

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate :ethanol =20:1 ) , furthermore did recrystallization with ethylacetate , 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (0.41 g ) as yellow crystal .

mp240-242deg C (Disassembly).

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ;de 2.55 (3 H , s ) , 2.74 (2 H , t , J=7.1Hz ) , 3.70 (2 H , td , J=7.1 , 2.3Hz ) , 5.93 (1 H , br ) , 8.76 (1 H , s ) .

[0603]

Reference Example 188

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (150 mg , 0.92mmol ) , maleic acid (150 mg ) , potassium carbonate (300 mg ) , the palladium black (15 mg ) and mixing 10% palladium -carbon (45 mg ) to water (3.0 ml ) , 21.5 hours heating and refluxing it did .

It made alkalinity after air cooling , making use of sodium hydroxide , filtered catalyst , excluded .

filtrate was neutralized with acetic acid (pH =6 ) .

With sodium chloride it designated water layer as saturated and extracted with chloroform (50 ml X 5 ) .

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 2 -methyl pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (8 H ) -on it acquired (80 mg ) roughly as pale yellow solid .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> ) ;de 2.67 (3 H , s ) , 6.17 (1 H , d , J=7.6Hz ) , 7.94 (1 H , d , J=7.8Hz ) , 9.22 (1 H , s ) , 12.24 (1 H , br ) .

[0604]

Reference Example 189

2 -methyl pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (8 H ) -on (370 mg , 2.30 mm ol ) and mixing phosphorous oxychloride (7.5

合させ、室温で 1.5 時間攪拌した。

反応混合物に氷を 0 deg C で加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。

水を加え、酢酸エチル(100ml+50ml×4)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、5-クロロ-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン(319mg)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.01(3H,s), 7.60(1H,t,J=5.2Hz), 9.12(1H,d,J=4.8Hz), 9.74(1H,s).

#### 【0605】

##### 参考例 190

プロピオニトリル(100g、1.82mol)のエタノール(150ml)溶液に塩酸ガス(約 150g)を 0 deg C で吹き込んだ。

混合物を 0 deg C で暫く攪拌した後、室温で終夜攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、エーテルを加え、暫く攪拌した。

析出した白色固体を濾取し、エーテルで洗浄し、減圧下、乾燥した。

得られた化合物をエタノール(400ml)に懸濁させ、アンモニアガスを 0 deg C で 1 時間攪拌しながら吹き込んだ。

反応混合物を濾過し、少量のエタノールで洗浄した。

濾液を減圧下、濃縮し、析出した結晶をエーテル-エタノール(3:1)で洗浄し、プロピオアミジン塩酸塩(130g)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.17(3H,t,J=7.7 Hz), 2.41(2H,q,J=7.5Hz), 8.80(2H,brs), 9.13(2H,brs).

#### 【0606】

##### 参考例 191

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(659g)にエトキシメチレンマロン酸ジエチル(209g)及びプロピオアミジン塩酸塩(102g、966mmol)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した後、90 deg C で

ml), 1.5 hours it agitated with room temperature .

It added ice to reaction mixture with 0 deg C, neutralized with the saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

Including water, it extracted with ethylacetate (100 ml +50ml X 4 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate ), 5 -chloro -2- methyl pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine (319 mg ) as colorless solid .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 3.01 ( 3 H , s ), 7.60 ( 1 H , t , J=5.2Hz ), 9.12 ( 1 H , d , J=4.8Hz ), 9.74 ( 1 H , s ).

#### [0605]

##### Reference Example 190

In ethanol (150 ml ) solution of propionitrile (100 g, 1.82mol ) hydrochloric acid gas (Approximately 150 g ) was blown with 0 deg C.

mixture after agitating for a while with 0 deg C, overnight stirring was donewith room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , it agitated for a whileincluding ether .

It filtered white solid which it precipitated, washed with ether ,under vacuum , dried.

Suspension doing compound which it acquires in ethanol (400 ml ),while 1 hour agitating ammonia gas with 0 deg C, it blew.

It filtered reaction mixture , washed with ethanol of trace .

Under vacuum , it concentrated filtrate , it washed crystal whichwas precipitated with ether -ethanol (3: 1 ), it acquired propio amidine acetate (130 g ) as the white solid .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>);de 1.17 ( 3 H , t , J=7.7Hz ), 2.41 ( 2 H , q , J=7.5Hz ), 8.80 ( 2 H , brs ), 9.13 ( 2 H , brs ).

#### [0606]

##### Reference Example 191

[etokishimechirenmaron ] acid diethyl (209 g ) and propio amidine acetate (102 g, 966mmol ) was added to 20% sodium ethoxide ethanol solution (659 g ) with 0 deg C.

mixture with room temperature 1 hour after agitating, 4 hours

4 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、エーテル(600ml)を加えた。

混合物を室温で 6 時間撹拌した後、濾過した。

得られた固体を乾燥し、水(600ml)を加え、酢酸で中和した。

混合物を室温で終夜撹拌した。

析出した結晶を濾取し、乾燥し、2-エチル-4-ヒドロキシ-5-ピリジンカルボン酸エチル(142g)を無色結晶として得た。

濾液を減圧下、若干濃縮し、酢酸エチル(1l+500 ml×3)で抽出した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、析出した結晶を酢酸エチル-エーテルで洗浄し、2-エチル-4-ヒドロキシ-5-ピリジンカルボン酸エチル(33g)を無色結晶として得た。

合計:175g。

mp173 deg C.

元素分析値  $C_9H_{12}N_2O_3$  として

Calcd:C,55.09;H,6.16;N,14.28.

Found:C,55.10;H,5.99;N,14.37.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.38(6H,t,J=7.3Hz), 2.83(2H,q,J=7.6Hz), 4.38(2H,q,J=7.1Hz), 8.74 (1H,s), OH は同定していない。IR(KBr)1750,1651,1584,1493,1285,1223,1175,1157,1073 $cm^{-1}$ .

【0607】

参考例 192

1,3-ジニトロベンゼン(27.25g、162mmol)、4-クロロフェノール(21.9g)及び炭酸カリウム(24.6g)をDMF(500ml)に混合させ、150 deg C で 12.5 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(1.3l)を加えた。

混合物を水(600ml+400ml×5)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(200ml)、水(400ml×2)及び飽和食塩水(200ml)で洗浄した。

was agitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ether (600 ml) was added.

mixture 6 hours after agitating, was filtered with room temperature.

It dried solid which it acquires, it neutralized with acetic acid including water (600 ml).

mixture overnight stirring was done with room temperature.

It filtered crystal which it precipitated, dried, 2-ethyl-4-hydroxy-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (142 g) as colorless crystal.

Under vacuum, it concentrated filtrate somewhat, extracted with ethylacetate (1 l+500ml X 3).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, it washed crystal which was precipitated with ethylacetate-ether, 2-ethyl-4-hydroxy-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (33 g) as colorless crystal.

total :175g.

mp173deg C.

elemental analysis values

$C_{9H_{12}N_2O_3}$  doing

Calcd:C, 55.09;H, 6.16;N, 14.28.

Found:C, 55.10;H, 5.99;N, 14.37.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  1.38 (6 H, t, J=7.3Hz), 2.83 (2 H, q, J=7.6Hz), 4.38 (2 H, q, J=7.1Hz), 8.74 (1 H, s), as for OH the identification the IR which has not been done (KBr) 1750, 1651, 1584, 1493, 1285, 1223, 1175, 1157 and 1073  $cm^{-1}$ .

[0607]

Reference Example 192

1 and 3 -dinitrobenzene (27.25 g, 162mmol), 4 -chlorophenol (21.9 g) and mixing potassium carbonate (24.6 g) to DMF (500 ml), 12.5 hours it agitated with 150 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (1.3 l) was added.

mixture water (600 ml +400ml X 5), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (200 ml), saturated sodium carbonate aqueous solution (200 ml), water (400 ml X 2) and was washed with saturated saline (200 ml).

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理した。

溶媒を減圧下、留去し、4-クロロフェニル 3-ニトロフェニル エーテル(38.4g)を粗茶色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97-7.04(2H,m), 7.29-7.42(3H,m), 7.51(1H,t,J=8.1Hz), 7.79(1H,t,J=2.2Hz), 7.94(1H,ddd,J=8.2,2.1,0.9Hz).

#### 【0608】

##### 参考例 193

4-クロロフェニル 3-ニトロフェニル エーテル(38.4g、154mmol)、塩化カルシウム(8.54g)及び還元鉄(51.6g)を 85%エタノール(400ml)に混合させ、95 deg C で2.5時間撹拌した。

セライトを用いて濾過し、濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(1.5l)を加えた。

混合物を水(500ml+300ml×4)及び飽和食塩水(150ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し、3-(4-クロロフェノキシ)アニリン(27.2g)をオレンジ色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70(2H,brs), 6.30-6.46(3H,m), 6.91-6.98(2H,m), 7.10(1H,t,J=7.8Hz), 7.23-7.31(2H,m).

#### 【0609】

##### 参考例 194

4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボン酸エチル(12.7g、75.5mmol)とトリエチルアミン(10.5ml)を混合させ、オキシ塩化リン(115g)を 0 deg C で加えた。

混合物を 1.5 時間加熱還流した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、クロロホルム(400ml)を加え、氷水に注いだ後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。

分液し、有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルを加え、暫く撹拌した後、濾過した。

It dried organic layer with anhydrous magnesium sulfate , treated with activated carbon .

Under vacuum , it removed solvent , 4 -chlorophenyl 3-nitrophenyl ether jp11 it acquired (38.4 g )roughly as brown color oyl .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 6.97 - 7.04 (2 H , m ) , 7.29 - 7.42 (3 H , m ) , 7.51 (1 H , t , J=8.1Hz ) , 7.79 (1 H , t , J=2.2Hz ) , 7.94(1 H , ddd , J=8.2 , 2.1 , 0.9Hz ) .

#### [0608]

##### Reference Example 193

4 -chlorophenyl 3- nitrophenyl ether jp11 (38.4 g , 154mmol ) , calcium chloride (8.54 g ) and mixing reduced iron (51.6 g ) to 85% ethanol (400 ml ) , 2.5 hours it agitated with 95 deg C .

It filtered making use of celite , under vacuum , concentrated the filtrate , ethylacetate (1.5 l ) added.

mixture water (500 ml +300ml X 4 ) and was washed with saturated saline (150 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuomatogurafii ](hexane :ethylacetate =6:1 ) , 3 - it acquired (4 -chlorophenoxy ) aniline (27.2 g ) as orange oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 3.70 (2 H , brs ) , 6.30 - 6.46 (3 H , m ) , 6.91 - 6.98 (2 H , m ) , 7.10 (1 H , t , J=7.8Hz ) , 7.23 -7.31 (2 H , m ) .

#### [0609]

##### Reference Example 194

4 -hydroxy -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl (12.7 g , 75.5mmol ) with mixing triethylamine (10.5 ml ) , it added phosphorous oxychloride (115 g ) with 0 deg C .

mixture 1.5 hours heating and refluxing was done.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after pouring to ice water including chloroform (400 ml ) , it neutralized with saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

separating it did , washed organic layer with saturated saline (100 ml ) , dried with the anhydrous magnesium sulfate .

Including silica gel , after agitating for a while , it filtered.



溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:エタノール=20:1)で精製し、4-クロロ-5-ピリジンカルボン酸エチル(10.3g)を黒色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44(3H,t,J=7.2Hz), 4.47(2H,t,J=7.1Hz), 9.09(1H,s), 9.14(1H,s).

#### 【0610】

##### 参考例 195

N-エチル-β-アラニンエチル(8.8g)及びトリエチルアミン(11.5ml)をTHF(400ml)に溶解させ、4-クロロ-5-ピリジンカルボン酸エチル(10.25g、54.9mmol)のTHF溶液(100ml)を加えた。

混合物を室温で30分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(600ml)を加えた。

混合物を水(200ml×3)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-エチルアミノ]-5-ピリジンカルボン酸エチル(9.63g)をオレンジ色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21(3H,t,J=7.1Hz), 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.38(3H,t,J=7.2Hz), 2.73(2H,t,J=7.4Hz), 3.47(2H,q,J=7.1Hz), 3.77(2H,t,J=7.3Hz), 4.14(2H,q,J=7.1Hz), 4.35(2H,q,J=7.2Hz), 8.54(1H,s), 8.58(1H,s).

#### 【0611】

##### 参考例 196

水素化ナトリウム(60%:1.43g)をヘキサンで2回洗浄し、エタノール(30ml)を加え、ナトリウムエトキシドエタノール溶液を調整し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-エチルアミノ]-5-ピリジンカルボン酸エチル(9.59g、32.5mmol)のエタノール溶液(90ml)に加えた。

混合物を90 deg Cで1時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、水(250ml)を加えた後、酢酸で中和した。

混合物を酢酸エチル(600ml)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、8-エチル-5-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](chloroform:ethanol=20:1), 4-chloro-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (10.3 g) as black oil.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.44 (3 H, t, J=7.2Hz), 4.47 (2 H, t, J=7.1Hz), 9.09 (1 H, s), 9.14 (1 H, s).

#### 【0610】

##### Reference Example 195

N-ethyl-β-alanine ethyl (8.8 g) and melting triethylamine (11.5 ml) in THF (400 ml), 4-chloro-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it added THF solution (100 ml) of (10.25 g, 54.9mmol).

mixture 30 min was agitated with room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (600 ml) was added.

mixture water (200 ml X 3) and was washed with saturated saline (100 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=3:2), 4-[N-(3-ethoxy-3-oxo propyl)-N-ethylamino]-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (9.63 g) as orange oil.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.21 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.38 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.73 (2 H, t, J=7.4Hz), 3.47 (2 H, q, J=7.1Hz), 3.77 (2 H, t, J=7.3Hz), 4.14 (2 H, q, J=7.1Hz), 4.35 (2 H, q, J=7.2Hz), 8.54 (1 H, s), 8.58 (1 H, s).

#### 【0611】

##### Reference Example 196

twice you washed sodium hydride (60%: 1.43 g) with hexane, you adjusted the sodium ethoxide ethanol solution including ethanol (30 ml), 4-[N-(3-ethoxy-3-oxo propyl)-N-ethylamino]-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl added to ethanol solution (90 ml) of (9.59 g, 32.5mmol).

mixture 1 hour was agitated with 90 deg C.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding water (250 ml), it neutralized with acetic acid.

mixture was extracted with ethylacetate (600 ml), organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, 8-ethyl-5-hydroxy-7,8-dihydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine

エチル(7.95g)を粗オレンジ色固体として得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20(3H,t,J=7.1Hz), 1.34(3H,t,J=7.1Hz), 3.58(2H,q,J=7.1Hz), 4.29(2H,q,J=7.1Hz), 4.43(2H,s), 8.35(1H,s), 8.43(1H,s), 11.96(1H,br).

#### [0612]

##### 参考例 197

8-エチル-5-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(7.94g, 31.9mmol)を 6 規定塩酸(55ml)に溶解させ、その混合物を 2 時間加熱還流した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた。

混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)及び飽和食塩水で洗浄した。

水層を酢酸エチル(50ml×4)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.72 g)を淡黄色結晶として得た。

mp54-55 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=7.2Hz), 2.74(2H,t,J=7.1Hz), 3.65(2H,t,J=7.1Hz), 3.78(2H,q,J=7.2Hz), 8.66(1H,s), 8.75(1H,s).

IR(KBr)1690,1597,1547,1518,1360,1296,1248,1117,1042cm<sup>-1</sup>.

#### [0613]

##### 参考例 198

水素化ナトリウム(60%:0.88g, 22.0mmol)を DMF(30ml)に懸濁させ、4-ブロモチオフェノール(3.78g, 20.0mmol)の DMF 溶液(20ml)を 0 deg C で滴下した。

混合物を 0 deg C で 15 分間攪拌した後、1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(2.82g, 20.0mmol)を 0 deg C で滴下した。

混合物を室温で 30 分間攪拌した。

反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で 3 回、

-6-carboxylic acid ethyl (7.95 g ) roughly as orange solid .

this compound above this without refining it used for following reaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.34 (3 H, t, J=7.1Hz ), 3.58 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.29 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.43 (2 H, s ), 8.35 (1 H, s ), 8.43 (1 H, s ), 11.96 (1 H, br ).

#### [0612]

##### Reference Example 197

8-ethyl-5-hydroxy-7,8-dihydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (7.94 g, 31.9mmol ) in 6 normal hydrochloric acid (55 ml ), 2 hours heating and refluxing it did the mixture .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture was washed saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (150 ml ) and with saturated saline .

water layer was extracted with ethylacetate (50 ml X 4 ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*1:2\*ethylacetate ), 8-ethyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (3.72 g ) as pale yellow crystal .

mp54-55deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3 H, t, J=7.2Hz ), 2.74 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.65 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.78 (2 H, q, J=7.2Hz ), 8.66 (1 H, s ), 8.75 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1690, 1597, 1547, 1518, 1360, 1296, 1248, 1117 and 1042 cm<sup>-1</sup>.

#### [0613]

##### Reference Example 198

Suspension doing sodium hydride (60%: 0.88 g, 22.0mmol ) in DMF (30 ml ), 4-bromo thiophenol it dripped DMF solution (20 ml ) of (3.78 g, 20.0mmol ) with 0 deg C.

mixture with 0 deg C 15 min after agitating, 1-fluoro-2-nitrobenzene (2.82 g, 20.0mmol ) wasdripped with 0 deg C.

mixture 30 min was agitated with room temperature .

It diluted reaction mixture with ethylacetate , with water

飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、4-ブロモフェニル-2'-ニトロフェニルスルフィド(6.32g)を黄色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 6.87(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 7.24(1H,ddd,J=8.3,7.1,1.4Hz), 7.38(1H,dd,J=8.2,7.0,1.7Hz), 7.42-7.47(2H,m), 7.58-7.65(2H,m), 8.24(1H,dd,J=8.0,1.4Hz).

【0614】

参考例 199

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(7.06g、50.0mmol)、3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(5.46g)及びテトラブチルアンモニウムブロミド(0.81g)を 20%水酸化ナトリウム水溶液(35ml)及びトルエン(35ml)に混合させ、100 deg C で 1 時間攪拌した。

酢酸エチル(500ml)を加え、水(250ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、2-メチル-5-(2-ニトロフェノキシ)ピリジン(11.7g)を粗茶色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.57(3H,s), 7.00(1H,d,J=8.4Hz), 7.15-7.30(3H,m), 7.49-7.58(1H,m), 7.98(1H,d,J=8.4Hz), 8.32(1H,d,J=2.6Hz).

【0615】

参考例 200

4-ブロモフェニル-2-ニトロフェニルスルフィド(8.73g、28.1mmol)、塩化カルシウム(1.56g)及び還元鉄(9.44g)を 85%エタノール(100ml)に混合させ、95 deg C で 3.5 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml×2)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム

washed respectively with thrice, saturated saline.

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, it washed crystal which was precipitated with ethylacetate, 4-bromophenyl-2'-nitrophenyl sulfide it acquired (6.32 g) as yellow needle crystal.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.87 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 7.24 (1 H, ddd, J=8.3, 7.1, 1.4Hz), 7.38 (1 H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.7Hz), 7.42 - 7.47 (2 H, m), 7.58 - 7.65 (2 H, m), 8.24 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz).

【0614】

Reference Example 199

1-fluoro-2-nitrobenzene (7.06 g, 50.0mmol), 3-hydroxy-6-methylpyridine (5.46 g) and 20% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (35 ml) and mixing [tetrabutylammoniumbromide] (0.81 g) to the toluene (35 ml), 1 hour it agitated with 100 deg C.

Including ethylacetate (500 ml), water (250 ml X 2) and you washed with saturated saline (100 ml).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii] (hexane:ethylacetate =1:1), 2-methyl-5-(2-nitro phenoxy) pyridine (11.7 g) roughly as brown color oyl.

this compound above this without refining it used for following reaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.57 (3 H, s), 7.00 (1 H, d, J=8.4Hz), 7.15 - 7.30 (3 H, m), 7.49 - 7.58 (1 H, m), 7.98 (1 H, d, J=8.4Hz), 8.32 (1 H, d, J=2.6Hz).

【0615】

Reference Example 200

4-bromophenyl-2-nitrophenyl-sulfide (8.73 g, 28.1mmol), calcium chloride (1.56 g) and mixing reduced iron (9.44 g) to 85% ethanol (100 ml), 3.5 hours it agitated with 95 deg C.

reaction mixture was filtered with celite.

filtrate under vacuum was concentrated, ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (150 ml X 2) and was washed with saturated saline (75 ml).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with

クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、2-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]アニリン(7.80g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 4.27(2H,brs), 6.71-6.81(2H,m), 6.89-6.96(2H,m), 7.21-7.36(3H,m), 7.43(1H,d,J=7.6Hz).

#### [0616]

##### 参考例 201

2-メチル-5-(2-ニトロフェノキシ)ピリジン(全量)、塩化カルシウム(2.77g)及び還元鉄(16.8g)を 85%エタノール(200ml)に混合させ、95 deg C で 3.5 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、2-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(9.13g)をオレンジ色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.53(3H,s), 3.82(2H,brs), 6.71(1H,td,J=7.6,1.4Hz), 6.80-6.85(2H,m), 7.00(1H,td,J=7.4,1.7Hz), 7.07(1H,d,J=8.4Hz), 7.15(1H,dd,J=8.6,2.8Hz), 8.31(1H,d,J=2.6Hz).

#### [0617]

##### 参考例 202

2-メトキシエチルアミン(11.3g、150mmol)のエタノール溶液(150ml)にアクリル酸エチル(16.5g)を滴下した。

混合物を室温で 22.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(2-メトキシエチル)-β-アラニンエチル(27.3g)を粗黄色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 1.62(1H,br), 2.52(2H,t,J=6.6Hz), 2.80(2H,t,J=5.1Hz), 2.91(2H,t,J=6.8Hz), 3.36(3H,s), 3.49(2H,t,J=5.2Hz), 4.15(2H,q,J=7.2Hz).

#### [0618]

##### 参考例 203

[shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=1:1), 2 - it acquired [(4 -bromophenyl) sulfanyl] aniline (7.80 g) as pale yellow oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 4.27 (2 H, brs), 6.71 - 6.81 (2 H, m), 6.89 - 6.96 (2 H, m), 7.21 - 7.36 (3 H, m), 7.43 (1 H, d, J=7.6Hz).

#### [0616]

##### Reference Example 201

2 -methyl -5- (2 -nitro phenoxy ) pyridine (total amount ), calcium chloride (2.77 g ) and mixing reduced iron (16.8 g ) to 85%ethanol (200 ml ), 3.5 hours it agitated with 95 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate under vacuum was concentrated, ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (200 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 2 - it acquired [(6 -methylpyridine -3- yl ) oxy ] aniline (9.13 g ) as orange oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 2.53 (3 H, s ), 3.82 (2 H, brs ), 6.71 (1 H, td, J=7.6, 1.4Hz ), 6.80 - 6.85 (2 H, m ), 7.00 (1 H, td, J=7.4, 1.7Hz ), 7.07 (1 H, d, J=8.4Hz ), 7.15 (1 H, dd, J=8.6, 2.8Hz ), 8.31 (1 H, d, J=2.6Hz ).

#### [0617]

##### Reference Example 202

2 -methoxyethyl amine ethyl acrylate (16.5 g ) was dripped to ethanol solution (150 ml ) of (11.3 g, 150mmol ).

mixture 22.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , N- (2 -methoxyethyl ) - the;be-alanine ethyl it acquired (27.3 g ) roughly as yellow oyl .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.62 (1 H, br ), 2.52 (2 H, t, J=6.6Hz ), 2.80 (2 H, t, J=5.1Hz ), 2.91 (2 H, t, J=6.8Hz ), 3.36 (3 H, s ), 3.49 (2 H, t, J=5.2Hz ), 4.15 (2 H, q, J=7.2Hz ).

#### [0618]

##### Reference Example 203

フルフリルアミン(10.7g、110mmol)のエタノール溶液(110ml)にアクリル酸エチル(12.1g)を滴下した。

混合物を室温で3.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(2-フリルメチル)-β-アラニンエチル(20.8g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.68(1H,br), 2.51(2H,t,J=6.6Hz), 2.89(2H,t,J=6.4Hz), 3.79(2H,s), 4.14(2H,q,J=7.1Hz), 6.18(1H,d,J=3.4Hz), 6.31(1H,dd,J=3.0,1.8Hz), 7.36(1H,d,J=1.8Hz).

【0619】

参考例 204

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(20.0g)をDMF(400ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(42ml)及びトシルクロリド(22.9g)を順次加えた。

混合物を室温で2時間攪拌した。

N-(2-メトキシエチル)-β-アラニンエチル(17.5g)のトルエン溶液(50ml)を加えた。

混合物を室温で4.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(1000ml)を加えた。

混合物を水(600ml+300ml×2)及び飽和食塩水(150ml)で洗浄した。

有機層を活性炭で処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(16.8g)を粗茶色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=7.1Hz), 1.36(3H,t,J=7.1Hz), 2.51(3H,s), 2.73(2H,t,J=7.7Hz), 3.32(3H,s), 3.55-3.69(4H,m), 3.82(2H,t,J=7.3Hz), 4.13(2H,q,J=7.2Hz), 4.32(2H,q,J=7.2Hz), 8.49(1H,s).

【0620】

参考例 205

ethyl acrylate (12.1 g) was dripped to ethanol solution (110 ml) of furfuryl amine (10.7 g, 110 mmol).

mixture 3.5 hours was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, N-(2-furil methyl)-the;be-alanine ethyl it acquired (20.8 g) as yellow oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.68 (1 H, br), 2.51 (2 H, t, J=6.6Hz), 2.89 (2 H, t, J=6.4Hz), 3.79 (2 H, s), 4.14 (2 H, q, J=7.1Hz), 6.18 (1 H, d, J=3.4Hz), 6.31 (1 H, dd, J=3.0, 1.8Hz), 7.36 (1 H, d, J=1.8Hz).

[0619]

Reference Example 204

4-hydroxy-2-methyl-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (20.0 g) in DMF (400 ml), triethylamine (42 ml) and sequential it added tosyl chloride (22.9 g).

mixture 2 hours was agitated with room temperature.

N-(2-methoxyethyl)-the;be-alanine ethyl toluene solution (50 ml) of (17.5 g) was added.

mixture 4.5 hours was agitated with room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (1000 ml) was added.

mixture water (600 ml +300ml X 2) and was washed with saturated saline (150 ml).

It treated organic layer with activated carbon, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate =1:1), 4-[N-(3-ethoxy-3-oxo propyl)-N-(2-methoxyethyl) amino]-2-methyl-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (16.8 g) roughly as brown color oyl.

It used for following reaction without furthermore refining the this compound.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.24 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.36 (3 H, t, J=7.1Hz), 2.51 (3 H, s), 2.73 (2 H, t, J=7.7Hz), 3.32 (3 H, s), 3.55 - 3.69(4 H, m), 3.82 (2 H, t, J=7.3Hz), 4.13 (2 H, q, J=7.2Hz), 4.32 (2 H, q, J=7.2Hz), 8.49 (1 H, s).

[0620]

Reference Example 205

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(23.1g)を DMF(400ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(44ml)及びトシルクロリド(24.1g)を順次加えた。

混合物を室温で2時間攪拌した。

N-(2-フリルメチル)-β-アラニンエチル(20.8g、105mmol)のトルエン溶液(50ml)を加えた。

混合物を室温で14.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(1000ml)を加えた。

混合物を水(600ml+300ml×2)及び飽和食塩水(150ml)で洗浄した。

有機層を活性炭で処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-(2-フリルメチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(21.5g)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23(3H,t,J=7.1Hz), 1.35(3H,t,J=7.1Hz), 2.54(3H,s), 2.68(2H,t,J=7.1Hz), 3.79(2H,q,J=7.1Hz), 4.12(2H,q,J=7.1Hz), 4.31(2H,q,J=7.0Hz), 4.69(2H,s), 6.23(1H,d,J=3.0Hz), 6.30(1H,dd,J=3.2,1.8Hz), 7.32(1H,d,J=2.0Hz), 8.56(1H,s).

【0621】

参考例 206

水素化ナトリウム(60%:2.18g)をヘキサンで洗浄した後、エタノール(50ml)に溶解させ、ナトリウムエトキシドエタノール溶液を調整し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(16.8g、49.5mmol)のエタノール溶液(150ml)に滴下した。

混合物を90 deg Cで70分間攪拌した。

空冷後、反応混合物を酢酸で中和した。

混合物を減圧下、濃縮し、残渣を酢酸エチル(1000ml)に溶解させた。

混合物を水(250ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

溶媒を減圧下留去し、5-ヒドロキシ-8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミ

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (23.1 g ) in DMF (400 ml ) , triethylamine (44 ml ) and sequential it added tosyl chloride (24.1 g ) .

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

N- (2 -furil methyl ) - the;be -alanine ethyl toluene solution (50 ml ) of (20.8 g , 105mmol ) was added.

mixture 14.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (1000 ml ) was added.

mixture water (600 ml +300ml X 2 ) and was washed with saturated saline (150 ml ) .

It treated organic layer with activated carbon , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =2:1 ) , 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) -N- (2 -furil methyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (21.5 g ) as brown color oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (3 H , t , J=7.1Hz ) , 1.35 (3 H , t , J=7.1Hz ) , 2.54 (3 H , s ) , 2.68 (2 H , t , J=7.1Hz ) , 3.79 (2 H , q , J=7.1Hz ) , 4.12 (2 H , q , J=7.1Hz ) , 4.31 (2 H , q , J=7.0Hz ) , 4.69 (2 H , s ) , 6.23 (1 H , d , J=3.0Hz ) , 6.30 (1 H , dd , J=3.2 , 1.8Hz ) , 7.32 (1 H , d , J=2.0Hz ) , 8.56 (1 H , s ) .

【0621】

Reference Example 206

After washing sodium hydride (60%: 2.18 g ) with hexane , melting in ethanol (50 ml ) , you adjusted sodium ethoxide ethanol solution , 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) -N- (2 -methoxyethyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl dripped to ethanol solution (150 ml ) of (16.8 g , 49.5mmol ) .

mixture 70 min was agitated with 90 deg C.

After air cooling , reaction mixture was neutralized with acetic acid .

mixture was concentrated under vacuum , residue was melted in ethylacetate (1000 ml ) .

mixture water (250 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ) .

solvent under vacuum was removed , 5 -hydroxy -8- (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -7 , 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ]

ジン-6-カルボン酸エチルを得た。

5-ヒドロキシ-8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(全量)を 6 規定塩酸(85ml)に溶解させ、その混合物を 100 deg C で 1 時間撹拌した。

反応混合物を 0 deg C で炭酸ナトリウムを用いて中和した。

水(200ml)を加え、酢酸エチル(500ml+100ml×4)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.31g)を淡黄色結晶として得た。

2 番晶として、1.96g 得た。

合計:5.27g。

mp62-63 deg C.

元素分析値  $C_{11}H_{15}N_3O_2$  として

Calcd:C,59.71;H,6.83;N,18.99.

Found:C,59.72;H,7.02;N,19.02.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.53(3H,s), 2.65(2H,t,J=7.1Hz), 3.36(3H,s), 3.63(2H,t,J=5.2Hz), 3.73(2H,t,J=7.2Hz), 3.90(2H,t,J=5.1Hz), 8.70(1H,s).

IR(KBr)1688,1590,1553,1422,1377,1360,1182,1119cm<sup>-1</sup>.

【0622】

参考例 207

水素化ナトリウム(60%:2.62g)をヘキサンで洗浄した後、エタノール(45ml)に溶解させ、ナトリウムエトキシドエタノール溶液を調整し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-N-(2-フリルメチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(21.5g, 59.5mmol)のエタノール溶液(135ml)に滴下した。

混合物を 90 deg C で 70 分間撹拌した。

空冷後、反応混合物を酢酸で中和した。

pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl was acquired.

5 -hydroxy -8- (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (total amount ) in 6 normal hydrochloric acid (85 ml ) , 1 hour it agitated mixture with 100 deg C.

reaction mixture was neutralized with 0 deg C making use of sodium carbonate .

Including water (200 ml ) , it extracted with ethylacetate (500 ml +100ml X 4 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*ethylacetate ) , furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 8 - (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (3.31 g ) as pale yellow crystal .

As second crystal, 1.96 g it acquired.

total :5.27g.

mp62-63deg C.

elemental analysis values

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> doing

Calcd:C, 59.71;H, 6.83;N, 18.99.

Found:C, 59.72;H, 7.02;N, 19.02.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ; $\delta$  2.53 (3 H , s ) , 2.65 (2 H , t , J=7.1Hz ) , 3.36 (3 H , s ) , 3.63 (2 H , t , J=5.2Hz ) , 3.73 (2 H , t , J=7.2Hz ) , 3.90 (2 H , t , J=5.1Hz ) , 8.70 (1 H , s ) .

IR (KBr) 1688, 1590, 1553, 1422, 1377, 1360, 1182 and 1119 cm <sup>-1</sup>.

[0622]

Reference Example 207

After washing sodium hydride (60%: 2.62 g ) with hexane , melting in ethanol (45 ml ) , you adjusted sodium ethoxide ethanol solution , 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) -N- (2 -furyl methyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl dripped to ethanol solution (135 ml ) of(21.5 g, 59.5mmol ) .

mixture 70 min was agitated with 90 deg C.

After air cooling , reaction mixture was neutralized with acetic acid .

混合物を減圧下、濃縮し、残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解させた。

混合物を水(250ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

溶媒を減圧下留去し、8-(2-フリルメチル)-5-ヒドロキシ-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルを得た。

8-(2-フリルメチル)-5-ヒドロキシ-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(全量)を6規定塩酸(100ml)に溶解させ、その混合物を100 deg Cで1時間撹拌した。

反応混合物を0 deg Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和した。

酢酸エチル(400ml)で抽出し、水(200ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1→1:1→1:2)で精製し、8-(2-フリルメチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(308mg)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.1Hz), 3.63(2H,t,J=7.1Hz), 4.93(2H,s), 6.31-6.36(2H,m), 7.37(1H,t,J=0.9Hz), 8.72(1H,s).

【0623】

参考例 208

1,3-ジニトロベンゼン(8.41g, 50.0mmol)、5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン(5.73g)及び炭酸カリウム(7.60g)をDMF(125ml)に混合させ、150 deg Cで18時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml×3)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

有機層をシリカゲルに通した後、溶媒を減圧下、留去し、2-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)ピリジン(10.3g)を粗黒色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60(3H,s), 7.21(1H,d,J=8.4Hz), 7.28-7.35(2H,m), 7.51(1H,t,J=8.2Hz), 7.78(1H,t,J=2.2Hz), 7.97(1H,ddd,J=8.2,2.

mixture was concentrated under vacuum, residue was melted in ethylacetate (1000 ml).

mixture water (250 ml) and was washed with saturated saline (100 ml).

solvent under vacuum was removed, 8-(2-furyl methyl)-5-hydroxy-2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl was acquired.

8-(2-furyl methyl)-5-hydroxy-2-methyl-7,8-dihydro pyrido melting [2 and 3 -d] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (total amount) in 6 normal hydrochloric acid (100 ml), 1 hour itagitated mixture with 100 deg C.

reaction mixture was neutralized with 0 deg C making use of saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution.

It extracted with ethylacetate (400 ml), water (200 ml) and washed with saturated saline (100 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate =3:1 \*2:1\*1:1\*1:2), 8-(2-furyl methyl)-2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5(6H)-on it acquired (308 mg) as the pale yellow oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59 (3 H, s), 2.69 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.63 (2 H, t, J=7.1Hz), 4.93 (2 H, s), 6.31 - 6.36 (2 H, m), 7.37 (1 H, t, J=0.9Hz), 8.72 (1 H, s).

【0623】

Reference Example 208

1 and 3 -dinitrobenzene (8.41 g, 50.0mmol), 5 -hydroxy -2-methylpyridine (5.73 g) and mixing potassium carbonate (7.60 g) to DMF (125 ml), 18 hours it agitated with 150 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (500 ml) was added.

mixture water (200 ml X 2) and was washed with saturated saline (100 ml X 3).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate.

After passing through organic layer to silica gel, under vacuum, it removed solvent, 2-methyl-5- it acquired (3 -nitro phenoxy) pyridine (10.3 g) roughly as the black oyl.

this compound above this without refining it used for following reaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60 (3 H, s), 7.21 (1 H, d, J=8.4Hz), 7.28 - 7.35 (2 H, m), 7.51 (1 H, t, J=8.2Hz), 7.78 (1 H, t, J=2.2Hz), 7.97 (1 H, ddd,



2,1.1Hz), 8.35(1H,d,J=3.0Hz).

【0624】

参考例 209

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(7.06g、50.0mmol)、3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(6.54g)及びテトラブチルアンモニウムブロミド(0.81g)を 20%水酸化ナトリウム水溶液(35ml)及びトルエン(35ml)に混合させ、110 deg C で 5 時間撹拌した。

酢酸エチル(500ml)を加え、水(250ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、2-メチル-5-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン(11.3g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60(3H,s), 6.98-7.06(2H,m), 7.15-7.26(1H,m), 7.34(1H,dd,J=8.4, 2.8Hz), 8.18-8.26(2H,m), 8.36(1H,d,J=2.8Hz).

【0625】

参考例 210

1,3-ジニトロベンゼン(17.0g、101mmol)、3-クロロフェノール(15.6g)及び炭酸カリウム(21.0g)を DMF(250ml)に混合させ、150 deg C で 13.5 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(1000ml)を加えた。

混合物を水(600ml×2)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml×2)、水(300ml)及び飽和食塩水(150ml×3)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、1-(3-クロロフェノキシ)-3-ニトロベンゼン(27.1g)を粗黒色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95(1H,ddd,J=8.1, 2.2,1.1Hz), 7.06(1H,t,J=2.2Hz), 7.17-7.38(3H,m), 7.52(1H,t,J=8.2Hz), 7.82(1H,t,J=2.2Hz), 7.99(1H,ddd,J=8.2,2.1,0.8Hz).

【0626】

J=8.2, 2.2, 1.1Hz ), 8.35 (1 H, d, J=3.0Hz ).

[0624]

Reference Example 209

1 -fluoro -4- nitrobenzene (7.06 g, 50.0mmol ), 3 -hydroxy -6-methylpyridine (6.54 g ) and 20% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (35 ml ) and mixing [tetraethylammoniumbromide] (0.81 g ) to the toluene (35 ml ), 5 hours it agitated with 110 deg C.

Including ethylacetate (500 ml ), water (250 ml X 2 ) and you washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:1 ), 2 -methyl -5- it acquired (4 -nitro phenoxy ) pyridine (11.3 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ; δ 2.60 (3 H, s ), 6.98 - 7.06 (2 H, m ), 7.15 - 7.26 (1 H, m ), 7.34 (1 H, dd, J=8.4, 2.8Hz ), 8.18 -8.26 (2 H, m ), 8.36 (1 H, d, J=2.8Hz ).

[0625]

Reference Example 210

1 and 3 -dinitrobenzene (17.0 g, 101mmol ), 3 -chlorophenol (15.6 g ) and mixing potassium carbonate (21.0 g ) to DMF (250 ml ), 13.5 hours it agitated with 150 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (1000 ml ) was added.

mixture water (600 ml X 2 ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (200 ml X 2 ), water (300 ml ) and was washed with saturated saline (150 ml X 3 ).

It dried organic layer with anhydrous magnesium sulfate , treated with activated carbon .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii] (hexane :ethylacetate =4 : 1 ), 1 - (3 -chlorophenoxy ) - 3 -nitrobenzene it acquired (27.1 g ) roughly as black oyl .

this compound above this without refining it used for following reaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ; δ 6.95 (1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz ), 7.06 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.17 - 7.38 (3 H, m ), 7.52 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.82 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.99(1 H, ddd, J=8.2, 2.1, 0.8Hz ).

[0626]

## 参考例 211

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(7.06g、50.0mmol)、4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール(9.61g)及びテトラブチルアンモニウムブロミド(0.81g)を 20%水酸化ナトリウム水溶液(35ml)及びトルエン(70ml)に混合させ、110 deg C で 8 時間撹拌した。

酢酸エチル(500ml)を加え、水(200ml)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(150ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)で精製し、4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル 4-ニトロフェニル エーテル(9.47g)を黄色結晶として得た。

mp147-150 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04-7.12(2H,m), 7.18-7.29(4H,m), 7.43-7.50(2H,m), 7.85(1H,s), 8.21-8.29(2H,m).

【0627】

## 参考例 212

1,3-ジニトロベンゼン(8.40g、50.0mmol)、4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール(9.61g)及び炭酸カリウム(10.4g)を DMF(125ml)に混合させ、150 deg C で 12 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(300ml)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml)、水(300ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(200ml)及び飽和食塩水(200ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル 3-ニトロフェニル エーテル(9.33g)を粗茶色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16-7.28(4H,m), 7.35-7.48(3H,m), 7.54(1H,t,J=8.2Hz), 7.83-7.84(2H,m), 8.00(1H,ddd,J=8.2,1.9,0.8Hz).

【0628】

## 参考例 213

## Reference Example 211

1-fluoro-4-nitrobenzene (7.06 g, 50.0mmol), 4-(1H-imidazole-1-yl) phenol (9.61 g) and 20% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (35 ml) and mixing [tetraethylammoniumbromide] (0.81 g) to toluene (70 ml), 8-hour it agitated with 110 deg C.

Including ethylacetate (500 ml), water (200 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (150 ml) and you washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with the recrystallization (ethylacetate-diisopropyl ether jpl1), 4-it acquired (1H-imidazole-1-yl) phenyl 4-nitrophenyl ether jpl1 (9.47 g) as yellow crystal.

mp147-150deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 7.04 - 7.12 (2 H, m), 7.18 - 7.29 (4 H, m), 7.43 - 7.50 (2 H, m), 7.85 (1 H, s), 8.21 - 8.29 (2 H, m).

[0627]

## Reference Example 212

1 and 3-dinitrobenzene (8.40 g, 50.0mmol), 4-(1H-imidazole-1-yl) phenol (9.61 g) and mixing potassium carbonate (10.4 g) to the DMF (125 ml), 12 hours it agitated with 150 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (500 ml) was added.

mixture water (300 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (200 ml), water (300 ml), saturated sodium carbonate aqueous solution (200 ml) and waswashed with saturated saline (200 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, 4-it acquired (1H-imidazole-1-yl) phenyl 3-nitrophenyl ether jpl1 (9.33 g)roughly as brown color oyl.

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 7.16 - 7.28 (4 H, m), 7.35 - 7.48 (3 H, m), 7.54 (1 H, t, J=8.2Hz), 7.83 - 7.84 (2 H, m), 8.00 (1 H, ddd, J=8.2, 1.9, 0.8Hz).

[0628]

## Reference Example 213

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(3.83g)、2-ヒドロキシジベンゾ[b,d]フラン(5.00g、27.1mmol)及びテトラブチルアンモニウムブロミド(0.44g)を 10%水酸化ナトリウム水溶液(45ml)及びトルエン(45ml)に混合させ、115 deg Cで13.5時間撹拌した。

酢酸エチル(300ml)を加え、水(100ml)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)で精製し、2-(2-ニトロフェノキシ)ジベンゾ[b,d]フラン(8.09g)を淡黄色結晶として得た。

mp119-123 deg C.

元素分析値  $C_{18}H_{11}NO_4$  として

Calcd: C, 70.82; H, 3.63; N, 4.59.

Found: C, 70.64; H, 3.53; N, 4.44.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.98(1H, dd, J=8.5, 1.1Hz), 7.14-7.23(2H, m), 7.34(1H, td, J=7.3, 1.2Hz), 7.44-7.61(4H, m), 7.65(1H, d, J=2.6Hz), 7.88(1H, dd, J=7.7, 0.7Hz), 7.98(1H, dd, J=8.0, 1.8Hz).

#### [0629]

##### 参考例 214

1,3-ジニトロベンゼン(4.27g、25.4mmol)、2-ヒドロキシジベンゾ[b,d]フラン(5.15g)及び炭酸カリウム(5.27g)を DMF(65ml)に混合させ、150 deg Cで12時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、活性炭で処理した。

溶媒を減圧下、留去し、2-(3-ニトロフェノキシ)ジベンゾ[b,d]フラン(7.11g)を粗茶色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.19(1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 7.31-7.39(2H, m), 7.49(1H, t, J=8.2Hz), 7.

1-fluoro-2-nitrobenzene (3.83 g), 2-hydroxy di benzo [b, d] furan (5.00 g, 27.1mmol) and 10% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (45 ml) and mixing the[tetorabuchiruanmoniumuburomido] (0.44 g) to toluene (45 ml), 13.5 hours it agitated with 115 deg C.

Including ethylacetate (300 ml), water (100 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml), water (100 ml) and you washed with saturated saline (75 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with the recrystallization (ethylacetate-diisopropyl ether jp11), 2 - it acquired (2-nitro phenoxy) di benzo [b, d] furan (8.09 g) as pale yellow crystal.

mp119-123deg C.

elemental analysis values

$C_{18}H_{11}NO_4$  doing

Calcd: C, 70.82; H, 3.63; N, 4.59.

Found: C, 70.64; H, 3.53; N, 4.44.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  6.98 (1 H, dd, J=8.5, 1.1Hz), 7.14 - 7.23 (2 H, m), 7.34 (1 H, td, J=7.3, 1.2Hz), 7.44 - 7.61 (4 H, m), 7.65 (1 H, d, J=2.6Hz), 7.88 (1 H, dd, J=7.7, 0.7Hz), 7.98 (1 H, dd, J=8.0, 1.8Hz).

#### [0629]

##### Reference Example 214

1 and 3-dinitrobenzene (4.27 g, 25.4mmol), 2-hydroxy di benzo [b, d] furan (5.15 g) and mixing potassium carbonate (5.27 g) to DMF (65 ml), 12 hours it agitated with 150 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (150 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml), water (100 ml) and was washed with saturated saline (50 ml).

It dried organic layer with anhydrous sodium sulfate, treated with activated carbon.

Under vacuum, it removed solvent, 2 - it acquired (3-nitro phenoxy) di benzo [b, d] furan (7.11 g) roughly as brown color oyl.

this compound above this without refining it used for following reaction.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  7.19 (1 H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 7.31 - 7.39 (2 H, m), 7.49 (1 H,

50(1H,td,J=7.6,1.2Hz), 7.59-7.66(3H,m), 7.79(1 H,t,J=2.2Hz), 7.88-7.95(2H,m).

## 【0630】

## 参考例 215

2-メチル-5-(3-ニトロフェノキシ)ピリジン(10.27g、44.6mmol)、塩化カルシウム(2.48g)及び還元鉄(15.0g)を 85%エタノール(180ml)に混合させ、90 deg C で 4 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、3-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(6.79g)を赤茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.54(3H,s), 3.72(2 H,brs), 6.30(1H,t,J=2.4Hz), 6.35(1H,ddd,J=8.3, 2.3,0.8Hz), 6.43(1H,ddd,J=7.9,2.2,0.8Hz), 7.07-7.12(2H,m), 7.23(1H,dd,J=8.6,2.9Hz), 8.30(1H, d,J=2.7Hz).

## 【0631】

## 参考例 216

2-メチル-5-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン(11.25g、48.9mmol)、塩化カルシウム(2.71g)及び還元鉄(16.4g)を 85%エタノール(200ml)に混合させ、90 deg C で 3 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、固体の残渣を再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(8.83g)を淡黄色結晶として得た。

mp103-105 deg C.

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O として

t, J=8.2Hz), 7.50 (1 H, td, J=7.6, 1.2Hz), 7.59 - 7.66(3 H, m), 7.79 (1 H, t, J=2.2Hz), 7.88 - 7.95 (2 H, m).

## 【0630】

## Reference Example 215

2-methyl-5-(3-nitro phenoxy) pyridine (10.27 g, 44.6mmol), calcium chloride (2.48 g) and mixing reduced iron (15.0 g) to 85%ethanol (180 ml), 4 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite.

filtrate was concentrated under vacuum, ethylacetate (500 ml) was added.

mixture water (200 ml X 2) and was washed with saturated saline (100 ml).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=2:1), 3 - it acquired [(6-methylpyridine-3-yl)oxy] aniline (6.79 g) as reddish brown oil.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2.54 (3 H, s), 3.72 (2 H, brs), 6.30 (1 H, t, J=2.4Hz), 6.35 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 0.8Hz), 6.43 (1 H, ddd, J=7.9, 2.2, 0.8Hz), 7.07 - 7.12(2 H, m), 7.23 (1 H, dd, J=8.6, 2.9Hz), 8.30 (1 H, d, J=2.7Hz).

## 【0631】

## Reference Example 216

2-methyl-5-(4-nitro phenoxy) pyridine (11.25 g, 48.9mmol), calcium chloride (2.71 g) and mixing reduced iron (16.4 g) to 85%ethanol (200 ml), 3 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite.

filtrate was concentrated under vacuum, ethylacetate (500 ml) was added.

mixture water (200 ml X 2) and was washed with saturated saline (100 ml).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue of solid with recrystallization (ethylacetate-hexane), 4 - it acquired [(6-methylpyridine-3-yl)oxy] aniline (8.83 g) as pale yellow crystal.

mp103-105deg C.

elemental analysis values

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O doing

Calcd: C, 71.98; H, 6.04; N, 13.99.

Found: C, 71.68; H, 5.81; N, 14.07.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.51 (3H, s), 3.60 (2H, brs), 6.65-6.70 (2H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.6, 3.2 Hz), 8.24 (1H, d, J=3.0 Hz).

[0632]

参考例 217

1-(3-クロロフェノキシ)-3-ニトロベンゼン(全量)、塩化カルシウム(5.60g)及び還元鉄(33.9g)を85%エタノール(400ml)に混合させ、90 deg Cで3時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(1000ml)を加えた。

混合物を水(400ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(250ml×2)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(200ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(20.3g)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.72 (2H, brs), 6.33 (1H, t, J=2.2 Hz), 6.37-6.49 (2H, m), 6.87-7.26 (5H, m).

[0633]

参考例 218

4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル 4-ニトロフェニル エーテル(9.28g, 33.0mmol)、塩化カルシウム(1.83g)及び還元鉄(11.1g)を85%エタノール(130ml)に混合させ、90 deg Cで13時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、固体の残渣を再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピル)で精製し、4-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]アニリン(2.64g)

Calcd: C, 71.98; H, 6.04; N, 13.99.

Found: C, 71.68; H, 5.81; N, 14.07.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.51 (3 H, s), 3.60 (2 H, brs), 6.65 - 6.70 (2 H, m), 6.83 - 6.88 (2 H, m), 7.05 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (1 H, dd, J=8.6, 3.2 Hz), 8.24 (1 H, d, J=3.0 Hz).

[0632]

Reference Example 217

1 - (3 -chlorophenoxy) - 3 -nitrobenzene (total amount), calcium chloride (5.60 g) and mixing reduced iron (33.9 g) to 85%ethanol (400 ml), 3 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (1000 ml ) was added.

mixture water (400 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (250 ml X 2 ), saturated sodium carbonate aqueous solution (200 ml ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1 ), 3 - it acquired (3 -chlorophenoxy ) aniline (20.3 g ) as brown color oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.72 (2 H, brs), 6.33 (1 H, t, J=2.2 Hz), 6.37 - 6.49 (2 H, m), 6.87 - 7.26 (5 H, m).

[0633]

Reference Example 218

4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenyl 4- nitrophenyl ether 9.28 g (33.0mmol), calcium chloride (1.83 g) and mixing reduced iron (11.1 g) to 85%ethanol (130 ml), 13 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue of solid with recrystallization (ethylacetate -diisopropyl ), 4 - it acquired [4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenoxy ] aniline (2.64

を無色結晶として得た。

mp133-134 deg C.

元素分析値  $C_{15}H_{13}N_3O \cdot 0.2H_2O$  として

Calcd: C, 70.68; H, 5.30; N, 16.49.

Found: C, 70.85; H, 5.55; N, 16.36.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.64(2H, brs), 6.68-6.73(2H, m), 6.87-6.92(2H, m), 6.98-7.03(2H, m), 7.19-7.21(2H, m), 7.26-7.31(2H, m), 7.77(1H, s).

【0634】

参考例 219

4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル 3-ニトロフェニル エーテル(9.31g, 33.1mmol)、塩化カルシウム(1.84g)及び還元鉄(11.1g)を 85%エタノール(130ml)に混合させ、90 deg C で 4 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルで再結晶を行い、3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]アニリン(7.49g)を無色結晶として得た。

mp156-158 deg C.

元素分析値  $C_{15}H_{13}N_3O$  として

Calcd: C, 71.70; H, 5.21; N, 16.72.

Found: C, 71.55; H, 5.05; N, 16.81.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.75(2H, brs), 6.35-6.50(3H, m), 7.06-7.37(7H, m), 7.79(1H, s).

【0635】

参考例 220

2-(2-ニトロフェノキシ)ジベンゾ[b,d]フラン(7.99g, 26.2mmol)、塩化カルシウム(1.45g)及び還元

g) as colorless crystal .

mp133-134deg C.

elemental analysis values

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O\*0.2H<sub>2</sub>O doing

Calcd: C, 70.68; H, 5.30; N, 16.49.

Found: C, 70.85; H, 5.55; N, 16.36.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz ,  $CDCl_3$ );  $\delta$  3.64 (2 H, brs ), 6.68 - 6.73 (2 H, m ), 6.87 - 6.92 (2 H, m ), 6.98 - 7.03 (2 H, m ), 7.19 - 7.21 (2 H, m ), 7.26 - 7.31 (2 H, m ), 7.77 (1 H, s ).

[0634]

Reference Example 219

4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenyl 3- nitrophenyl ether jp11 (9.31 g, 33.1mmol ), calcium chloride (1.84 g ) and mixing reduced iron (11.1 g ) to 85%ethanol (130 ml ), 4 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:2\*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl , 3 - it acquired [4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenoxy ] aniline (7.49 g ) as colorless crystal .

mp156-158deg C.

elemental analysis values

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O doing

Calcd: C, 71.70; H, 5.21; N, 16.72.

Found: C, 71.55; H, 5.05; N, 16.81.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz ,  $CDCl_3$ );  $\delta$  3.75 (2 H, brs ), 6.35 - 6.50 (3 H, m ), 7.06 - 7.37 (7 H, m ), 7.79 (1 H, s ).

[0635]

Reference Example 220

2 - (2 -nitro phenoxy ) di benzo [b, d ] furan (7.99 g, 26.2mmol ), calcium chloride (1.45 g ) and mixing reduced

鉄(8.77g)を 85%エタノール(100ml)に混合させ、90 deg C で 2 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1 及び塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、2-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルオキシ)アニリン(4.15 g)を無色結晶として得た。

mp103-104 deg C.

元素分析値  $C_{18}H_{13}NO_2$  として

Calcd:C,78.53;H,4.76;N,5.09.

Found:C,78.57;H,5.03;N,5.16.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.89(2H,brs), 6.72 (1H,ddd,J=8.3,6.9,1.5Hz), 6.84-6.89(2H,m), 6.99(1H,td,J=7.5,1.5Hz), 7.16(1H,dd,J=9.2,2.6Hz), 7.31(1H,td,J=7.5,1.3Hz), 7.41-7.58(4H,m), 7.86(1H,d,J=7.0Hz).

【0636】

参考例 221

2-(3-ニトロフェノキシ)ジベンゾ[b,d]フラン(7.99 g, 26.2mmol)、塩化カルシウム(1.29g)及び還元鉄(7.79g)を 85%エタノール(100ml)に混合させ、90 deg C で 3 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml×2)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、3-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルオキシ)アニリン(5.48g)を淡黄色結晶として得た。

iron (8.77 g ) to 85% ethanol (100 ml ), 2 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml ) , 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml ) , water (100 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 and basic :hexane :ethylacetate =4 : 1 ) , furthermore did recrystallization with ethylacetate -hexane , 2 - it acquired (di benzo [b , d ] furan -2- yloxy ) aniline (4.15 g ) as colorless crystal .

mp103 -104deg C.

elemental analysis values

$C_{18}H_{13}NO_2$  doing

Calcd:C, 78.53;H, 4.76;N, 5.09.

Found:C, 78.57;H, 5.03;N, 5.16.

$^1H$ -nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.89 (2 H, brs ) , 6.72 (1 H, ddd, J=8.3, 6.9, 1.5Hz ) , 6.84 - 6.89 (2 H, m ) , 6.99 (1 H, td, J=7.5, 1.5Hz ) , 7.16 (1 H, dd, J=9.2, 2.6Hz ) , 7.31(1 H, td, J=7.5, 1.3Hz ) , 7.41 - 7.58 (4 H, m ) , 7.86 (1 H, d, J=7.0Hz ) .

[0636]

Reference Example 221

2 - (3 -nitro phenoxy ) di benzo [b , d ] furan (7.99 g, 26.2mmol ) , calcium chloride (1.29 g ) and mixing reduced iron (7.79 g ) to 85% ethanol (100 ml ) , 3 hours it agitated with 90 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (75 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 \*3:1 ) , furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 3 - it acquired (di benzo [b , d ] furan -2- yloxy ) aniline (5.48 g ) as pale yellow crystal .

mp94-95 deg C.

元素分析値  $C_{18}H_{13}NO_2$  として

Calcd: C, 78.53; H, 4.76; N, 5.09.

Found: C, 78.22; H, 4.49; N, 4.99.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.69(2H, brs), 6.33(1H, t,  $J=2.2$ Hz), 6.38-6.44(2H, m), 7.10(1H, t,  $J=8.1$ Hz), 7.17(1H, dd,  $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.32(1H, td,  $J=7.4, 1.4$ Hz), 7.46(1H, td,  $J=7.7, 1.5$ Hz), 7.51-7.60(3H, m), 7.88(1H, d,  $J=8.0$ Hz).

【0637】

参考例 222

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(5.41g)、4-フェニル-1H-イミダゾール(5.53g、38.4mmol)、炭酸カリウム(7.95g)及び酸化銅(II)をピリジン(40ml)に混合させ、125 deg C で13時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)及び活性炭を加え、その混合物を室温で1.5時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml  $\times$  2)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1  $\rightarrow$  2:1)で精製し、析出した結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、1-(2-ニトロフェニル)-4-フェニル-1H-イミダゾール(7.66g)を茶色結晶として得た。

mp136-138 deg C.

元素分析値  $C_{15}H_{11}N_3O_2$  として

Calcd: C, 67.92; H, 4.18; N, 15.84.

Found: C, 67.95; H, 4.14; N, 15.82.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.24-7.45(4H, m), 7.53(1H, dd,  $J=7.7, 1.5$ Hz), 7.64(1H, td,  $J=7.8, 1.6$ Hz), 7.67(1H, d,  $J=1.4$ Hz), 7.75(1H, dd,  $J=7.6, 1.4$ Hz), 7.79-7.84(2H, m), 8.04(1H, dd,  $J=7.8, 1.6$ Hz).

【0638】

mp94-95deg C.

elemental analysis values

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> doing

Calcd: C, 78.53; H, 4.76; N, 5.09.

Found: C, 78.22; H, 4.49; N, 4.99.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  3.69 (2 H, brs), 6.33 (1 H, t,  $J=2.2$ Hz), 6.38 - 6.44 (2 H, m), 7.10 (1 H, t,  $J=8.1$ Hz), 7.17 (1 H, dd,  $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.32 (1 H, td,  $J=7.4, 1.4$ Hz), 7.46 (1 H, td,  $J=7.7, 1.5$ Hz), 7.51 - 7.60 (3 H, m), 7.88 (1 H, d,  $J=8.0$ Hz).

[0637]

Reference Example 222

1-fluoro-2-nitrobenzene (5.41 g), 4-phenyl-1H-imidazole (5.53 g, 38.4mmol), potassium carbonate (7.95 g) and mixing copper (II) oxide to pyridine (40 ml), 13 hours it agitated with 125 deg C.

Including ethylacetate (100 ml) and activated carbon, mixture 1.5 hours was agitated with room temperature.

It filtered reaction mixture with celite, washed with ethylacetate.

filtrate was concentrated under vacuum, ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (150 ml  $\times$  2) and was washed with saturated saline (75 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate = 3:1  $\rightarrow$  2:1), it washed crystal which was precipitated with diisopropyl ether jp11, 1-(2-nitrophenyl)-4-phenyl-1H-imidazole it acquired (7.66 g) as brown color crystal.

mp136-138deg C.

elemental analysis values

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> doing

Calcd: C, 67.92; H, 4.18; N, 15.84.

Found: C, 67.95; H, 4.14; N, 15.82.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  7.24 - 7.45 (4 H, m), 7.53 (1 H, dd,  $J=7.7, 1.5$ Hz), 7.64 (1 H, td,  $J=7.8, 1.6$ Hz), 7.67 (1 H, d,  $J=1.4$ Hz), 7.75 (1 H, dd,  $J=7.6, 1.4$ Hz), 7.79 - 7.84 (2 H, m), 8.04 (1 H, dd,  $J=7.8, 1.6$ Hz).

[0638]



## 参考例 223

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(7.06g、50.0mmol)、2-メチル-5-ベンゾチアゾロール(8.67g)及びテトラブチルアンモニウムブロミド(0.81g)を10%水酸化ナトリウム水溶液(60ml)及びトルエン(60ml)に混合させ、120 deg Cで12時間攪拌した。

酢酸エチル(500ml)を加え、水(200ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml)、水(200ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を再結晶(酢酸エチル)で精製し、2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル 2-ニトロフェニル エーテル(12.6g)を灰色結晶として得た。

mp106-107 deg C.

元素分析値  $C_{14}H_{10}N_2O_2S$  として

Calcd: C, 58.73; H, 3.52; N, 9.78.

Found: C, 58.88; H, 3.49; N, 9.64.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.83(3H, s), 7.07(1H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 7.14(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.23(1H, ddd, J=8.1, 7.5, 0.6Hz), 7.52(1H, ddd, J=8.1, 7.5, 1.5Hz), 7.56(1H, d, J=2.7Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.99(1H, dd, J=8.0, 1.7Hz).

【0639】

## 参考例 224

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(7.06g、50.0mmol)、1-フェニルピペラジン(8.52g)及び炭酸カリウム(8.29g)をDMF(100ml)に混合させ、室温で22.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml  $\times$  2)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を再結晶(酢酸エチル)で精製し、1-(2-ニトロフェニル)-4-フェニルピペラジン(10.5g)をオレンジ色結晶として得た。

mp109-111 deg C.

元素分析値  $C_{16}H_{17}N_3O_2$  として

## Reference Example 223

1-fluoro-2-nitrobenzene (7.06 g, 50.0mmol), 2-methyl-5-[benzothiazorooru] (8.67 g) and 10% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (60 ml) and mixing [tetorabuchiruanmoniumuburomido] (0.81 g) to toluene (60 ml), 12 hours it agitated with 120 deg C.

Including ethylacetate (500 ml), water (200 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (200 ml), water (200 ml) and youwashed with saturated saline (100 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with the recrystallization (ethylacetate), 2-methyl-1,3-benzothiazole-5-yl 2-nitrophenyl ether jpl1 it acquired (12.6 g) as ash color crystal.

mp106-107deg C.

elemental analysis values

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S doing

Calcd: C, 58.73; H, 3.52; N, 9.78.

Found: C, 58.88; H, 3.49; N, 9.64.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  2.83 (3 H, s), 7.07 (1 H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 7.14 (1 H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.23 (1 H, ddd, J=8.1, 7.5, 0.6Hz), 7.52 (1 H, ddd, J=8.1, 7.5, 1.5Hz), 7.56 (1 H, d, J=2.7Hz), 7.81 (1 H, d, J=8.4Hz), 7.99 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz).

【0639】

## Reference Example 224

1-fluoro-2-nitrobenzene (7.06 g, 50.0mmol), 1-phenyl piperazine (8.52 g) and mixing potassium carbonate (8.29 g) to DMF (100 ml), 22.5 hours it agitated with room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (500 ml) was added.

mixture water (200 ml  $\times$  2) and was washed with saturated saline (75 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with the recrystallization (ethylacetate), 1-(2-nitrophenyl)-4-phenyl piperazine it acquired (10.5 g) as orange crystal.

mp109-111deg C.

elemental analysis values

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

doing

Calcd: C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83.

Found: C, 67.76; H, 5.90; N, 14.64.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.22-3.25 (4H, m), 3.33-3.36 (4H, m), 6.90 (1H, tt, J=7.4, 0.9 Hz), 6.94-6.99 (2H, m), 7.08 (1H, ddd, J=8.3, 7.1, 1.2 Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.3, 1.1 Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 7.51 (1H, ddd, J=8.4, 7.2, 1.6 Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.3, 1.7 Hz).

【0640】

参考例 225

1-(2-ニトロフェニル)-4-フェニル-1H-イミダゾール (7.40 g, 27.9 mmol)、塩化カルシウム (1.55 g) 及び還元鉄 (7.79 g) を 85% エタノール (100 ml) に混合させ、90 deg C で 3.5 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル (300 ml) を加えた。

混合物を水 (150 ml × 2) 及び飽和食塩水 (75 ml) で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1 → 1: 1) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル) アニリン (4.69 g) を無色結晶として得た。

mp 119-121 deg C.

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> として

Calcd: C, 76.57; H, 5.57; N, 17.86.

Found: C, 76.56; H, 5.37; N, 18.03.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 (2H, brs), 6.84 (1H, td, J=7.6, 1.4 Hz), 6.86 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.15-7.32 (3H, m), 7.37-7.45 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.82-7.86 (2H, m).

【0641】

参考例 226

2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル 2-ニトロフェニル エーテル (11.2 g, 39.1 mmol)、塩化カルシウム (2.17 g) 及び還元鉄 (10.9 g) を 85% エタノール (150 ml) に混合させ、90 deg C で 3.5 時間撹

Calcd: C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83.

Found: C, 67.76; H, 5.90; N, 14.64.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.22 - 3.25 (4 H, m), 3.33 - 3.36 (4 H, m), 6.90 (1 H, tt, J=7.4, 0.9 Hz), 6.94 - 6.99 (2 H, m), 7.08 (1 H, ddd, J=8.3, 7.1, 1.2 Hz), 7.20 (1 H, dd, J=8.3, 1.1 Hz), 7.27 - 7.33 (2 H, m), 7.51 (1 H, ddd, J=8.4, 7.2, 1.6 Hz), 7.79 (1 H, dd, J=8.3, 1.7 Hz).

[0640]

Reference Example 225

1 - (2 -nitrophenyl) - 4 -phenyl -1H-imidazole (7.40 g, 27.9 mmol), calcium chloride (1.55 g) and mixing reduced iron (7.79 g) to 85% ethanol (100 ml), 3.5 hours it agitated with 90 deg C.

It filtered reaction mixture with celite, washed with ethylacetate.

filtrate was concentrated under vacuum, ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (150 ml X 2) and was washed with saturated saline (75 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii] (hexane: ethylacetate = 2: 1 → 1: 1), did recrystallization with ethylacetate-diisopropyl ether jp11, 2 - it acquired (4 -phenyl -1H-imidazole -1- yl) aniline (4.69 g) as colorless crystal.

mp 119-121 deg C.

elemental analysis values

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> doing

Calcd: C, 76.57; H, 5.57; N, 17.86.

Found: C, 76.56; H, 5.37; N, 18.03.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 (2 H, brs), 6.84 (1 H, td, J=7.6, 1.4 Hz), 6.86 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.15 - 7.32 (3 H, m), 7.37 - 7.45 (3 H, m), 7.69 (1 H, d, J=0.8 Hz), 7.82 - 7.86 (2 H, m).

[0641]

Reference Example 226

2 -methyl -1, 3- benzothiazole -5-yl 2- nitrophenyl ether jp11 (11.2 g, 39.1 mmol), calcium chloride (2.17 g) and mixing reduced iron (10.9 g) to 85% ethanol (150 ml), 3.5 hours it agitated with 90 deg C.

拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗淨した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(250ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗淨した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、2-[(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)オキシ]アニリン(7.74g)を無色結晶として得た。

mp81-83 deg C.

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS として

Calcd:C,65.60;H,4.72;N,10.93.

Found:C,65.68;H,4.96;N,10.91.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.81(3H,s), 3.81(2H,brs), 6.72(1H,td,J=7.6,1.6Hz), 6.84(1H,dd,J=7.7,1.5Hz), 6.90(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 7.00(1H,td,J=7.5,1.2Hz), 7.84(1H,dd,J=8.8,2.6Hz), 7.50(1H,d,J=2.6Hz), 7.72(1H,d,J=8.4Hz).

[0642]

参考例 227

1-(2-ニトロフェニル)-4-フェニルピペラジン(10.22 g, 36.1mmol)、塩化カルシウム(2.00g)及び還元鉄(10.1g)を 85%エタノール(150ml)に混合させ、90 deg C で 3 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗淨した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗淨した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)アニリン(3.40g)を淡黄色結晶として得た。

mp123-125 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , washed with ethylacetate .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (250 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1 ) , did recrystallization with ethylacetate -hexane , 2 - it acquired [ (2 -methyl -1, 3- benzothiazole -5-yl ) oxy ] aniline (7.74 g ) as colorless crystal .

mp81-83deg C.

elemental analysis values

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS doing

Calcd:C, 65.60;H, 4.72;N, 10.93.

Found:C, 65.68;H, 4.96;N, 10.91.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ;δ 2.81 (3 H, s ) , 3.81 (2 H, brs ) , 6.72 (1 H, td, J=7.6, 1.6Hz ) , 6.84 (1 H, dd, J=7.7, 1.5Hz ) , 6.90 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ) , 7.00 (1 H, td, J=7.5, 1.2Hz ) , 7.84 (1 H, dd, J=8.8, 2.6Hz ) , 7.50 (1 H, d, J=2.6Hz ) , 7.72 (1 H, d, J=8.4Hz ) .

[0642]

Reference Example 227

1 - (2 -nitrophenyl ) - 4 -phenyl piperazine (10.22 g, 36.1mmol ) , calcium chloride (2.00 g ) and mixing reduced iron (10.1 g ) to 85%ethanol (150 ml ) , 3 hours it agitated with 90 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , washed with ethylacetate .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (200 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 ) , did recrystallization with ethylacetate -hexane , 2 - it acquired (4 -phenyl -1- piperaziny ) aniline (3.40 g ) as pale yellow crystal .

mp123-125deg C.

元素分析値  $C_{16}H_{19}N_3$  として

Calcd: C, 75.85; H, 7.56; N, 16.59.

Found: C, 75.48; H, 7.56; N, 16.30.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.08(4H, t,  $J=5.0$ Hz), 3.34(4H, t,  $J=4.8$ Hz), 4.00(2H, brs), 6.74-7.07(7H, m), 7.29-7.36(2H, m).

【0643】

参考例 228

3-アミノチオフェノール(3.76g、30.0mmol)をエタノール(30ml)に溶解させ、トリエチルアミン(4.6ml)及び 3-ブロモプロピオン酸エチル(5.43g)を加えた。

混合物を室温で 7.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1→2:1)で精製し、3-[(3-アミノフェニル)スルファニル]プロピオン酸エチル(6.45g)を黄色オイルとして得た。

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.26(3H, t,  $J=7.1$ Hz), 2.62(2H, t,  $J=7.4$ Hz), 3.14(2H, t,  $J=7.5$ Hz), 3.67(2H, brs), 4.14(2H, q,  $J=7.2$ Hz), 6.52(1H, ddd,  $J=7.9, 2.3, 0.9$ Hz), 6.69-6.78(2H, m), 7.08(1H, t,  $J=7.9$ Hz).

【0644】

参考例 229

3-アミノチオフェノール(3.76g、30.0mmol)、4-ブロモブチル フェニル エーテル(6.87g)及びテトラブチルアンモニウムブロミド(0.48g)を 10%水酸化ナトリウム水溶液(50ml)及びトルエン(50ml)に混合させ、室温で 18 時間攪拌した。

酢酸エチル(300ml)を加え、水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、3-[(4-フェノキシブチル)スルファニル]アニリン(7.88g)を黄色オイルとして得た。

elemental analysis values

$C_{16}H_{19}N_3$  doing

Calcd: C, 75.85; H, 7.56; N, 16.59.

Found: C, 75.48; H, 7.56; N, 16.30.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  3.08 (4 H, t,  $J=5.0$ Hz), 3.34 (4 H, t,  $J=4.8$ Hz), 4.00 (2 H, brs), 6.74 - 7.07 (7 H, m), 7.29 - 7.36 (2 H, m).

[0643]

Reference Example 228

3 -amino thiophenol melting (3.76 g, 30.0mmol) in ethanol (30 ml), it added triethylamine (4.6 ml) and 3-bromo ethyl propionate (5.43 g).

mixture 7.5 hours was agitated with room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (150 ml) and was washed with saturated saline (75 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =4 : 1 \*3:1 \*2:1), 3 - it acquired [(3 -amino phenyl) sulfanyl] ethyl propionate (6.45 g) as yellow oyl.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  1.26 (3 H, t,  $J=7.1$ Hz), 2.62 (2 H, t,  $J=7.4$ Hz), 3.14 (2 H, t,  $J=7.5$ Hz), 3.67 (2 H, brs), 4.14 (2 H, q,  $J=7.2$ Hz), 6.52 (1 H, ddd,  $J=7.9, 2.3, 0.9$ Hz), 6.69 - 6.78 (2 H, m), 7.08 (1 H, t,  $J=7.9$ Hz).

[0644]

Reference Example 229

3 -amino thiophenol (3.76 g, 30.0mmol), 4 -bromobutyl phenyl ether (6.87 g) and 10% sodium hydroxide aqueous solution production liquid (50 ml) and mixing [tetorabuchiruanmoniumubumido] (0.48 g) to the toluene (50 ml), 18 hours it agitated with room temperature.

Including ethylacetate (300 ml), water (100 ml) and you washed with saturated saline (75 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =3:1), 3 - it acquired [(4 -phenoxy butyl) sulfanyl] aniline (7.88 g) as yellow oyl.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76-1.96(4H,m), 2.97(2H,t,J=7.0Hz), 3.62(2H,brs), 3.97(2H,t,J=5.9Hz), 6.49(1H,ddd,J=7.8,2.2,0.9Hz), 6.65(1H,t,J=1.8Hz), 6.70-6.75(1H,m), 6.86-6.97(3H,m), 7.06(1H,t,J=7.8Hz), 7.23-7.31(2H,m).

## 【0645】

## 参考例 230

3-アミノフェノール(3.27g、30.0mmol)、ヨウ化シクロヘキサン(6.30g)及び炭酸カリウム(4.98g)をDMF(30ml)に混合させ、80 deg C で 22.5 時間攪拌した。

酢酸エチル(250ml)を加え、0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液(300ml)及び飽和食塩水(150ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、3-(シクロヘキシルオキシ)アニリン(327 mg)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04-2.07(10H,m), 3.64(2H,brs), 4.07-4.23(1H,m), 6.08-6.34(3H,m), 6.95-7.07(1H,m).

## 【0646】

## 参考例 231

3-アミノフェノール(3.27g、30.0mmol)、2-クロロエチルプロピル エーテル(3.68g)、ヨウ化ナトリウム(1.12g)及び炭酸カリウム(4.98g)を DMF(30ml)に混合させ、80 deg C で 8 時間攪拌した。

エーテル(300ml)を加え、水(150ml)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1)で精製し、3-(2-プロポキシエトキシ)アニリン(1.28g)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H,t,J=7.5Hz), 1.63(2H,sextet,J=7.1Hz), 3.49(2H,t,J=6.6Hz), 3.64(2H,br), 3.77(2H,t,J=5.1Hz), 4.08(2H,t,J=5.1Hz), 6.27-6.36(3H,m), 7.04(1H,t,J=8.3Hz).

## 【0647】

## 参考例 232

1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(7.06g、50.0mmol)、

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.76 - 1.96 (4 H, m ), 2.97 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.62 (2 H, brs ), 3.97 (2 H, t, J=5.9Hz ), 6.49 (1 H, ddd, J=7.8, 2.2, 0.9Hz ), 6.65 (1 H, t, J=1.8Hz ), 6.70 - 6.75 (1 H, m ), 6.86 - 6.97 (3 H, m ), 7.06 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.23 - 7.31 (2 H, m ).

## 【0645】

## Reference Example 230

3 -amino phenol (3.27 g, 30.0mmol ), iodide cyclohexane (6.30 g ) and mixing potassium carbonate (4.98 g ) to DMF (30 ml ),22.5 hours it agitated with 80 deg C.

Including ethylacetate (250 ml ), 0.5 rule sodium hydroxide aqueous solution production liquid (300 ml ) and you washed with saturated saline (150 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 ), 3 - it acquired (cyclohexyloxy group ) aniline (327 mg ) as brown color oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.04 - 2.07 (10 H, m ), 3.64 (2 H, brs ), 4.07 - 4.23 (1 H, m ), 6.08 - 6.34 (3 H, m ),6.95 - 7.07 (1 H, m ).

## 【0646】

## Reference Example 231

3 -amino phenol (3.27 g, 30.0mmol ), 2 -chloroethyl propyl ether (3.68 g ), sodium iodide (1.12 g ) and mixing potassium carbonate (4.98 g ) to the DMF (30 ml ), 8 -hour it agitated with 80 deg C.

Including ether (300 ml ), water (150 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml ), water (150 ml ) and youwashed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 \*3:1 ), 3 - it acquired (2 -propoxy ethoxy ) aniline (1.28 g ) as brown color oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 0.93 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.63 (2 H, sextet, J=7.1Hz ), 3.49 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.64 (2 H, br ), 3.77 (2 H, t, J=5.1Hz ), 4.08 (2 H, t, J=5.1Hz ),6.27 - 6.36 (3 H, m ), 7.04 (1 H, t, J=8.3Hz ).

## 【0647】

## Reference Example 232

1 -fluoro -2- nitrobenzene (7.06 g, 50.0mmol ), 4 - (4

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロピペリジン(10.6g)及び炭酸カリウム(8.29g)を DMF(100ml)に混合させ、60 deg C で16時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、4-(4-クロロフェニル)-1-(2-ニトロフェニル)-4-ピペリジノール(17.4g)を粗赤茶色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79-1.85(2H,m), 2.30(2H,td,J=13.1,4.3Hz), 3.17-3.21(2H,m), 3.34(2H,td,J=12.2,2.4Hz), 7.05(1H,ddd,J=8.1,7.2,1.1Hz), 7.23(1H,dd,J=8.4,1.2Hz), 7.33-7.38(2H,m), 7.46-7.53(3H,m), 7.81(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), OH は同定していない。

【0648】

参考例 233

4-(4-クロロフェニル)-1-(2-ニトロフェニル)-4-ピペリジノール(全量)及び亜鉛(18.2g)を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(125ml)及び THF(125ml)に混合させ、75 deg C で6時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた。

混合物を水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、1-(2-アミノフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール(7.19g)を赤色結晶として得た。

mp155-157 deg C.

元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O として

Calcd:C,67.43;H,6.32;N,9.25.

Found:C,67.19;H,6.08;N,9.10.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63(1H,brs), 1.82-

-chlorophenyl ) - 4 -hydro piperidine (10.6 g ) and mixing potassium carbonate (8.29 g ) to DMF (100 ml ), 16 hours it agitated with 60 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (200 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 4 - (4 -chlorophenyl ) - 1 - (2 -nitrophenyl ) - 4 -piperidinol itacquired (17.4 g ) roughly as reddish brown oyl .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.79 - 1.85 (2 H , m ) , 2.30 (2 H , td , J=13.1 , 4.3Hz ) , 3.17 - 3.21 (2 H , m ) , 3.34 (2 H , td , J=12.2 , 2.4Hz ) , 7.05(1 H , ddd , J=8.1 , 7.2 , 1.1Hz ) , 7.23 (1 H , dd , J=8.4 , 1.2Hz ) , 7.33 - 7.38 (2 H , m ) , 7.46 - 7.53 (3 H , m ) , 7.81 (1 H , dd , J=8.1 , 1.5Hz ) , OH hasnot done identification .

[0648]

Reference Example 233

4 - (4 -chlorophenyl ) - 1 - (2 -nitrophenyl ) - 4 -piperidinol (total amount ) and 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (125 ml ) and mixing zinc (18.2 g )to THF (125 ml ) , 6 hours it agitated with 75 deg C.

reaction mixture was filtered with celite .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (200 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =4 : 1 \*3:1 ) , furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 1 - (2 -amino phenyl ) - 4 - (4 -chlorophenyl ) - 4 -piperidinol it acquired (7.19 g ) as red color crystal .

mp155-157deg C.

elemental analysis values

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>CIN<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 67.43;H, 6.32;N, 9.25.

Found:C, 67.19;H, 6.08;N, 9.10.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de

1.91(2H,m), 2.15-2.30(2H,m), 3.07-3.18(4H,m), 4.00(2H,brs), 6.74-6.80(2H,m), 6.95(1H,td,J=7.5,1.5Hz), 7.10(1H,dd,J=8.0,1.5Hz), 7.33-7.39(2H,m), 7.47-7.53(2H,m).

## 【0649】

## 参考例 234

2-ニトロベンジルブロミド(8.64g、40.0mmol)及び2-メルカプトベンゾチアゾール(7.36g)を THF(40 ml)及び 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(40ml)に混合させ、室温で 21 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた。

混合物を水(100ml×2)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶を行い、1,3-ベンゾチアゾール-2-イル 2-ニトロベンジル スルフィド(6.09g)を淡黄色結晶として得た。

mp66-68 deg C.

元素分析値  $C_{14}H_{10}N_2O_2S_2$  として

Calcd:C,55.61;H,3.33;N,9.26.

Found:C,55.58;H,3.06;N,9.21.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.96(2H,s), 7.29(1 H,ddd,J=8.0,7.4,1.4Hz), 7.40-7.46(2H,m), 7.55(1H,td,J=7.7,1.6Hz), 7.72-7.75(1H,m), 7.82(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 7.91(1H,ddd,J=8.1,1.2,0.6Hz), 8.06(1H,dd,J=8.1,1.5Hz).

## 【0650】

## 参考例 235

1,3-ベンゾチアゾール-2-イル 2-ニトロベンジル スルフィド(2.85g、9.43mmol)、塩化カルシウム(0.52g)及び還元鉄(2.63g)を 85%エタノール(50 ml)に混合させ、90 deg C で 2 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。

濾液を減圧下濃縮し、酢酸エチル(200ml)を加えた。

混合物を水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

1.63 (1 H, brs ), 1.82 - 1.91 (2 H, m ), 2.15 - 2.30 (2 H, m ), 3.07 - 3.18 (4 H, m ), 4.00 (2 H, brs ), 6.74 - 6.80 (2 H, m ), 6.95 (1 H, td, J=7.5, 1.5Hz ), 7.10 (1 H, dd, J=8.0, 1.5Hz ), 7.33 - 7.39 (2 H, m ), 7.47 - 7.53(2 H, m ).

## [0649]

## Reference Example 234

2 -nitrobenzyl bromide (8.64 g, 40.0mmol ) and 2 - THF (40 ml ) and mixing [merukaputobenzochiazooru ] (7.36 g ) to 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (40 ml ),21 hour it agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (100 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , residue did 1 and 3 -benzothiazole -2- yl 2- nitrobenzyl sulfide itacquired recrystallization with ethylacetate , (6.09 g ) as pale yellow crystal .

mp66-68deg C.

elemental analysis values

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> doing

Calcd:C, 55.61;H, 3.33;N, 9.26.

Found:C, 55.58;H, 3.06;N, 9.21.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ; $\delta$  4.96 (2 H, s ), 7.29 (1 H, ddd, J=8.0, 7.4, 1.4Hz ), 7.40 - 7.46 (2 H, m ), 7.55 (1 H, td, J=7.7, 1.6Hz ), 7.72 - 7.75(1 H, m ), 7.82 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz ), 7.91 (1 H, ddd, J=8.1, 1.2, 0.6Hz ), 8.06 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ).

## [0650]

## Reference Example 235

1 and 3 -benzothiazole -2- yl 2- nitrobenzyl sulfide (2.85 g, 9.43mmol ), calcium chloride (0.52 g ) and mixing reduced iron (2.63 g ) to 85% ethanol (50 ml ), 2 hours it agitated with 90 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , washed with ethylacetate .

filtrate under vacuum was concentrated, ethylacetate (200 ml ) was added.

mixture water (75 ml ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1→4:1 及び塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメチル)アニリン(2.29g)を粗オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

#### [0651]

##### 参考例 236

3-ニトロ安息香酸(6.68g、40.0mmol)、3-クロロアニリン(5.10g)、WSC(9.20g)及び4-ジメチルアミノピリジン(1.22g)を DMF(80ml)に混合させ、室温で17時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)、1 規定塩酸(100ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-(3-クロロフェニル)-3-ニトロ安息香酸アミド(8.66g)を無色結晶として得た。

mp155-156 deg C.

元素分析値  $C_{13}H_9ClN_2O_3$  として

Calcd:C,56.43;H,3.28;N,10.13.

Found:C,56.39;H,3.00;N,10.11.

$^1H$ -NMR(200MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.21(1H,ddd,J=7.9,2.1,1.0Hz), 7.42(1H,t,J=8.0Hz), 7.73(1H,dd d,J=8.2,2.0,1.1Hz), 7.86(1H,t,J=8.0Hz), 7.97(1H,t,J=2.0Hz), 8.38-8.49(2H,m), 8.80(1H,t,J=1.8Hz), 10.72(1H,s).

#### [0652]

##### 参考例 237

N-(3-クロロフェニル)-3-ニトロ安息香酸アミド(5.14g、18.6mmol)、塩化カルシウム(1.02g)及び還元鉄(5.19g)を 85%エタノール(100ml)に混合させ、90 deg C で2時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(200ml)を加えた。

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =5:1\*4 : 1 and basic :hexane :ethylacetate =4 : 1 ) , 2 - it acquired (1 and 3 -benzothiazole -2- yl methyl ) aniline (2.29 g ) as crude oil .

this compound above this without refining it used for followingreaction.

#### [0651]

##### Reference Example 236

3 -nitro benzoic acid (6.68 g, 40.0mmol ) , 3 -chloroaniline (5.10 g ) , mixing WSC (9.20 g ) and 4 -dimethylamino pyridine (1.22 g ) to DMF (80 ml ) , 17 hours it agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml ) , 1 normal hydrochloric acid (100 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (50 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , residue did N- (3 -chlorophenyl ) - 3-nitro benzoic acid amide it acquired recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , (8.66 g ) as colorless crystal .

mp155-156deg C.

elemental analysis values

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> doing

Calcd:C, 56.43;H, 3.28;N, 10.13.

Found:C, 56.39;H, 3.00;N, 10.11.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> ) ; $\delta$  7.21 (1 H, ddd, J=7.9, 2.1, 1.0Hz ) , 7.42 (1 H, t, J=8.0Hz ) , 7.73 (1 H, ddd, J=8.2, 2.0, 1.1Hz ) , 7.86 (1 H, t, J=8.0Hz ) , 7.97 (1 H, t, J=2.0Hz ) , 8.38 - 8.49(2 H, m ) , 8.80 (1 H, t, J=1.8Hz ) , 10.72 (1 H, s ) .

#### [0652]

##### Reference Example 237

N- (3 -chlorophenyl ) - 3 -nitro benzoic acid amide (5.14 g, 18.6mmol ) , calcium chloride (1.02 g ) and mixing reduced iron (5.19 g ) to85% ethanol (100 ml ) , 2 hours it agitated with 90 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , washed with ethylacetate .

filtrate was concentrated under vacuum , ethylacetate (200 ml ) was added.



混合物を水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、3-アミノ-N-(3-クロロフェニル)安息香酸アミド(3.85g)を無色結晶として得た。

mp114-118 deg C.

元素分析値  $C_{13}H_{11}ClN_2O$  として

Calcd:C,63.29;H,4.49;N,11.36.

Found:C,63.38;H,4.28;N,11.48.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.85(2H,brs), 6.82-6.87(1H,m), 7.09-7.32(5H,m), 7.45-7.48(1H,m), 7.75-7.77(2H,m).

【0653】

参考例 238

2-クロロベンゾチアゾール(5.00g、29.5mmol)、3-アミノチオフェノール(3.69g)及び炭酸カリウム(4.89g)をアセトニトリル(90ml)に混合させ、室温で終夜撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、3-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)スルファニル]アニリン(6.20g)をオイルとして得た。

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.82(2H,brs), 6.80(1H,ddd,J=8.2,2.2,1.1Hz), 7.03-7.13(2H,m), 7.21-7.30(2H,m), 7.40(1H,td,J=7.7,1.5Hz), 7.63-7.68(1H,m), 7.85-7.90(1H,m).

【0654】

参考例 239

$\alpha$ -ブromoアセトフェノン(25.1g、126mmol)及びチオシアン酸カリウム(12.9g)をエタノール(200ml)に混合させ、85 deg C で 3.5 時間撹拌した。

反応混合物を空冷し、水(50ml)を加えた。

混合物を室温で暫く撹拌し、濾取し、乾燥し、 $\alpha$ -チオシアンアセトフェノン(20.1g)を淡黄色結晶と

mixture water (100 ml ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 3-amino -N- it acquired (3 -chlorophenyl ) benzoic acid amide (3.85 g ) as colorless crystal .

mp114-118deg C.

elemental analysis values

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 63.29;H, 4.49;N, 11.36.

Found:C, 63.38;H, 4.28;N, 11.48.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.85 (2 H, brs ), 6.82 - 6.87 (1 H, m ), 7.09 - 7.32 (5 H, m ), 7.45 - 7.48 (1 H, m ),7.75 - 7.77 (2 H, m ).

[0653]

Reference Example 238

2 -chloro benzothiazole (5.00 g, 29.5mmol ) , 3 -amino thiophenol (3.69 g ) and mixing potassium carbonate (4.89 g ) to acetonitrile (90 ml ) , the overnight stirring it did with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (150 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 ) , 3 - it acquired [ (1 and 3 -benzothiazole -2- yl ) sulfanyl ] aniline (6.20 g ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 3.82 (2 H, brs ), 6.80 (1 H, ddd, J=8.2, 2.2, 1.1Hz ) , 7.03 - 7.13 (2 H, m ), 7.21 - 7.30 (2 H, m ), 7.40(1 H, td, J=7.7, 1.5Hz ) , 7.63 - 7.68 (1 H, m ), 7.85 - 7.90 (1 H, m ).

[0654]

Reference Example 239

The;al -bromo acetophenone (25.1 g, 126mmol ) and mixing potassium thiocyanate (12.9 g ) to ethanol (200 ml ) , 3.5 hours itagitated with 85 deg C.

reaction mixture air cooling was done, water (50 ml ) was added.

It agitated mixture for a while with room temperature , filtered, dried,the;al -thio cyano acetophenone it acquired

して得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 4.75(2H,s), 7.50-7.58(2H,m), 7.69(1H,tt,J=7.5,1.7Hz), 7.93-7.98(2H,m).

【0655】

参考例 240

α-チオシアノアセトフェノン(19.5g, 110mmol)を酢酸(88ml)及び水(11ml)に混合させ、濃硫酸(2.9ml)を加えた。

混合物を 110 deg C で 2 時間攪拌した。

反応混合物を氷冷し、濾取した。

水洗し、乾燥し、2-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール(12.2g)を淡黄色結晶として得た。

mp203-206 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 6.32(1H,d,J=2.1Hz), 7.35-7.48(3H,m), 7.52-7.56(2H,m), 10.58(1H,br).

【0656】

参考例 241

2-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール(11.5g, 64.9mmol)及びオキシ塩化リン(120ml)を 105 deg C で 2 時間攪拌した。

反応混合物を空冷し、減圧下、濃縮した。

残渣を氷水(200ml)へ注いだ。

混合物を室温で暫く攪拌し、エーテル(400ml)で抽出した。

有機層を水(200ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2-クロロ-4-フェニルチアゾール(10.9g)を淡黄色結晶として得た。

mp53-54 deg C.

元素分析値 C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClNS として

Calcd:C,55.24;H,3.09;N,7.16.

Found:C,55.39;H,2.95;N,7.10.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.45(3H,m),

(20.1 g ) as pale yellow crystal .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 4.75 (2 H, s ), 7.50 - 7.58 (2 H, m ), 7.69 (1 H, tt, J=7.5, 1.7Hz ), 7.93 - 7.98 (2 H, m ).

[0655]

Reference Example 240

The;al -thio cyano acetophenone acetic acid (88 ml ) and mixing (19.5 g, 110 mmol ) to water (11 ml ), it added concentrated sulfuric acid (2.9 ml ).

mixture 2 hours was agitated with 110 deg C.

ice cooling it did reaction mixture , filtered.

water wash it did, dried, 2 -hydroxy -4- phenyl thiazole it acquired (12.2 g ) as pale yellow crystal .

mp203-206deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 6.32 (1 H, d, J=2.1Hz ), 7.35 - 7.48 (3 H, m ), 7.52 - 7.56 (2 H, m ), 10.58 (1 H, br ).

[0656]

Reference Example 241

2 -hydroxy -4- phenyl thiazole (11.5 g, 64.9mmol ) and phosphorous oxychloride (120 ml ) 2 hours was agitated with 105 deg C.

air cooling it did reaction mixture , under vacuum , concentrated.

residue was poured to ice water (200 ml ).

It agitated mixture for a while with room temperature , extracted with the ether (400 ml ).

organic layer water (200 ml ) and was washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =5:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 2 -chloro -4- phenyl thiazole it acquired the(10.9 g ) as pale yellow crystal .

mp53-54deg C.

elemental analysis values

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClNS doing

Calcd:C, 55.24;H, 3.09;N, 7.16.

Found:C, 55.39;H, 2.95;N, 7.10.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de

7.36(1H,s), 7.82-7.86(2H,m).

【0657】

参考例 242

2-クロロ-4-フェニルチアゾール(3.01g、15.4mmol)、3-アミノチオフェノール(2.90g)及び炭酸カリウム(2.55g)をアセトニトリル(45ml)に混合させ、室温で3日間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(250ml)を加えた。

混合物を水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1→3:1→2:1→3:2)で精製し、3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)スルファニル]アニリン(0.89g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.78(2H,brs), 6.73(1H,ddd,J=7.9,2.5,1.0Hz), 6.97-7.07(2H,m), 7.20(1H,t,J=7.9Hz), 7.28-7.45(4H,m), 7.84-7.90(2H,m).

【0658】

参考例 243

水素化ナトリウム(60%:0.95g)をヘキサンで2回洗浄した。

DMF(20ml)を加えた。

3-ニトロフェノール(3.02g)のDMF(20ml)溶液を加えた。

混合物を10分間室温で撹拌した後、2-クロロ-4-フェニルチアゾール(3.86g、19.7mmol)のDMF(20ml)溶液を加えた。

混合物を80 deg Cで3日間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(200ml)を加えた。

混合物を水(100ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1→4:1)で精製し、2-(3-ニトロフェノキシ)-4-フェニル-1,3-チアゾール(3.22g)をオレンジ色オイルとして得た。

7.32 - 7.45 (3 H, m), 7.36 (1 H, s), 7.82 - 7.86 (2 H, m).

[0657]

Reference Example 242

2-chloro -4- phenyl thiazole (3.01 g, 15.4mmol), 3-amino thiophenol (2.90 g) and mixing potassium carbonate (2.55 g) to acetonitrile (45 ml), 3-day period it agitated with room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (250 ml) was added.

mixture water (100 ml) and was washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate =6:1\*3:1 \*2:1\*3:2), 3 - it acquired [ (4-phenyl -1, 3- thiazole -2- yl) sulfanyl] aniline (0.89 g) as yellow oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.78 (2 H, brs), 6.73 (1 H, ddd, J=7.9, 2.5, 1.0Hz), 6.97 - 7.07 (2 H, m), 7.20 (1 H, t, J=7.9Hz), 7.28 - 7.45(4 H, m), 7.84 - 7.90 (2 H, m).

[0658]

Reference Example 243

sodium hydride (60%: 0.95 g) twice was washed with hexane.

DMF (20 ml) was added.

3 -nitro phenol DMF (20 ml) solution of (3.02 g) was added.

After agitating mixture with 10 min room temperature, 2-chloro -4- phenyl thiazole DMF (20 ml) solution of (3.86 g, 19.7mmol) was added.

mixture 3-day period was agitated with 80 deg C.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (200 ml) was added.

mixture water (100 ml X 2) and was washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate =10:1\*4:1), 2 - (3 -nitro phenoxy) - 4 -phenyl -1, 3- thiazole it acquired (3.22 g) as orange oyl.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09(1H,s), 7.28-7.44(3H,m), 7.60(1H,t,J=8.3Hz), 7.73-7.81(3H,m), 8.10-8.15(1H,m), 8.35(1H,t,J=2.2Hz).

## 【0659】

## 参考例 244

2-(3-ニトロフェノキシ)-4-フェニル-1,3-チアゾール(3.20g、10.7mmol)、塩化カルシウム(0.60g)及び還元鉄(3.00g)を 85%エタノール(50ml)に混合させ、90 deg C で 40 分間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。

濾液を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]アニリン(2.63g)を淡黄色結晶として得た。

mp73-74 deg C.

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS として

Calcd:C,67.14;H,4.51;N,10.44.

Found:C,67.10;H,4.53;N,10.34.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80(2H,brs), 6.58(1H,ddd,J=8.1,2.2,0.7Hz), 6.65(1H,t,J=2.2Hz), 6.72(1H,ddd,J=8.1,2.2,0.7Hz), 6.99(1H,s), 7.19(1H,t,J=8.0Hz), 7.28-7.44(3H,m), 7.80-7.86(2H,m).

## 【0660】

## 参考例 245

N-(4-ブロモブチル)フタルイミド(28.1g、99.6mmol)、モルホリン(10.4g)、炭酸カリウム(20.6g)及びヨウ化ナトリウム(3.73g)を DMF(200ml)に混合させ、70 deg C で 14 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた後、水(400ml)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(150ml)、水(200ml)及び飽和食塩水

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7.09 (1 H, s), 7.28 - 7.44 (3 H, m), 7.60 (1 H, t, J=8.3Hz), 7.73 - 7.81 (3 H, m), 8.10 - 8.15 (1 H, m), 8.35 (1 H, t, J=2.2Hz).

## 【0659】

## Reference Example 244

2-(3-nitro phenoxy) - 4-phenyl -1, 3- thiazole (3.20 g, 10.7mmol), calcium chloride (0.60 g) and mixing reduced iron (3.00 g) to 85%ethanol (50 ml), 40 min it agitated with 90 deg C.

It filtered reaction mixture with celite, washed with ethylacetate.

filtrate was concentrated under vacuum, ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (100 ml) and was washed with saturated saline (75 ml).

water layer was extracted with ethylacetate (50 ml X 3).

It adjusted organic layer, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii] (hexane :ethylacetate =4 : 1 \*3:1), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jpl 1, 3 - it acquired [ (4-phenyl -1, 3- thiazole -2- yl) oxy ] aniline (2.63 g) as pale yellow crystal.

mp73-74deg C.

elemental analysis values

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS doing

Calcd:C, 67.14;H, 4.51;N, 10.44.

Found:C, 67.10;H, 4.53;N, 10.34.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 3.80 (2 H, brs), 6.58 (1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 0.7Hz), 6.65 (1 H, t, J=2.2Hz), 6.72 (1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 0.7Hz), 6.99 (1 H, s), 7.19 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.28 - 7.44 (3 H, m), 7.80 - 7.86 (2 H, m).

## 【0660】

## Reference Example 245

N-(4-bromobutyl) phthalimide (28.1 g, 99.6mmol), morpholine (10.4 g), potassium carbonate (20.6 g) and mixing sodium iodide (3.73 g) to DMF (200 ml), 14 hours it agitated with 70 deg C.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (500 ml), water (400 ml), 10% sodium thiosulfate aqueous solution (150 ml), water (200 ml) and it

(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、N-(4-モルホリノブチル)フタルイミド(26.4g)を無色結晶として得た。

mp56-57 deg C.

元素分析値  $C_{16}H_{20}N_2O_3$  として

Calcd:C,66.65;H,6.99;N,9.72.

Found:C,66.65;H,6.83;N,9.32.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.48-1.80(4H,m), 2.32-2.44(6H,m), 3.67-3.75(6H,m), 7.68-7.75(2H,m), 7.80-7.86(2H,m).

【0661】

参考例 246

N-(4-モルホリノブチル)フタルイミド(25.1g、87.0 mmol)、ヒドラジン-水和物(13.1g)をエタノール(400ml)に混合させ、90 deg C で 3 時間攪拌した。

THF(300ml)を加えた。

混合物を暫く攪拌した後、濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、4-モルホリノブチルアミン(0.49g)を粗オイルとして得た。

これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

【0662】

参考例 247

3-アミノプロパノール(11.3g、150mmol)のエタノール溶液(75ml)にアクリル酸エチル(16.5g)を滴下した。

混合物を室温で終夜攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(3-ヒドロキシプロピル)- $\beta$ -アラニンエチル(29.0g)を粗淡黄色オイルとして得た。

この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.27(3H,t,J=7.2Hz),

washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , residue did it acquired the recrystallization from ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- (4 -morpholino butyl ) phthalimide (26.4 g ) as colorless crystal .

mp56-57deg C.

elemental analysis values

$C_{16}H_{20}N_2O_3$  doing

Calcd:C, 66.65;H, 6.99;N, 9.72.

Found:C, 66.65;H, 6.83;N, 9.32.

$^1H$ -nmr (200 MHz ,  $CDCl_3$  ); $\delta$  1.48 - 1.80 (4 H, m ), 2.32 - 2.44 (6 H, m ), 3.67 - 3.75 (6 H, m ), 7.68 - 7.75 (2 H, m ), 7.80 - 7.86 (2 H, m ).

[0661]

Reference Example 246

N- (4 -morpholino butyl ) phthalimide (25.1 g, 87.0mmol ), mixing hydrazine monohydrate (13.1 g ) to ethanol (400 ml ), 3 hours itagitated with 90 deg C.

THF (300 ml ) was added.

After agitating mixture for a while, it filtered.

Under vacuum , it concentrated filtrate , it extracted with the ether including 5% sodium bicarbonate water solution .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 4 -morpholino butylamine it acquired (0.49 g ) as crude oil .

It used for following reaction without above this refining.

[0662]

Reference Example 247

3 -aminopropanol ethyl acrylate (16.5 g ) was dripped to ethanol solution (75 ml ) of (11.3 g, 150mmol ).

mixture overnight stirring was done with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , N- (3 -hydroxypropyl ) - the;be-alanine ethyl it acquired (29.0 g ) roughly as pale yellow oyl .

It used this compound , for following reaction furthermore withoutrefining.

$^1H$ -nmr (300 MHz ,  $CDCl_3$  ); $\delta$

1.70(2H,quintet,J=5.5Hz), 2.50(2H,t,J=6.3Hz), 2.89(4H,t,J=6.2Hz), 3.80(2H,t,J=5.3Hz), 4.15(2H,q,J=7.2Hz), OH及びNHは同定していない。

## 【0663】

## 参考例 248

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(16.3g)を THF(150ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(31.2ml)を加え、続いてメタンサルホニルクロリド(10.8g)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 30 分間攪拌した。

N-(3-ヒドロキシプロピル)-β-アラニンエチル(17.5g)を加えた。

混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(450 ml)を加えた。

混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300ml)、水(200ml×2)及び飽和食塩水(150ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(100ml)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→1:3→酢酸エチル)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(25.2 g)を粗オレンジ色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H,t,J=7.2Hz), 1.38(3H,t,J=7.2Hz), 1.88(2H,quintet,J=6.0Hz), 2.53(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.5Hz), 3.46(1H,br), 3.56(2H,q,J=5.0Hz), 3.67(2H,t,J=7.5Hz), 3.72(2H,t,J=6.6Hz), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.34(2H,q,J=7.1Hz), 8.54(1H,s).

## 【0664】

## 参考例 249

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(26.1g)をエタノール(100ml)で希釈した。

4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(23.7g, 69.8mmol)のエタノール溶液(70ml)を滴下した。

1.27 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.70 (2 H, quintet, J=5.5Hz ), 2.50 (2 H, t, J=6.3Hz ), 2.89 (4 H, t, J=6.2Hz ), 3.80 (2 H, t, J=5.3Hz ), 4.15 (2 H, q, J=7.2Hz ), the OH or NH have not done identification .

## [0663]

## Reference Example 248

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (16.3 g) in THF (150 ml ), continuously it added methane sulfonyl chloride (10.8 g ) with 0 deg C including triethylamine (31.2 ml ).

mixture 30 min was agitated with room temperature .

N- (3 -hydroxypropyl ) - the;be -alanine ethyl (17.5 g ) was added.

mixture 3.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (450 ml ) was added.

mixture saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (300 ml ), water (200 ml X 2 ) and was washed with the saturated saline (150 ml ).

water layer was extracted with ethylacetate (100 ml ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatografii ] (hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*1:3 \*ethylacetate ) , 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (3 -hydroxypropyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (25.2 g ) roughly as orange oyl .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.38 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.88 (2 H, quintet, J=6.0Hz ), 2.53 (3 H, s ), 2.69 (2 H, t, J=7.5Hz ), 3.46 (1 H, br ), 3.56 (2 H, q, J=5.0Hz ), 3.67 (2 H, t, J=7.5Hz ), 3.72 (2 H, t, J=6.6Hz ), 4.13 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.34 (2 H, q, J=7.1Hz ), 8.54 (1 H, s ).

## [0664]

## Reference Example 249

20% sodium ethoxide ethanol solution (26.1 g ) was diluted with ethanol (100 ml ).

4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (3 -hydroxypropyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl ethanol solution (70 ml ) of (23.7 g, 69.8mmol ) was dripped.

混合物を室温で 15 分間ついで 90 deg C で 40 分間撹拌した。

空冷後、反応混合物に水(200ml)を加え、酢酸で中和した。

混合物を暫く撹拌し、析出した結晶を濾取し、乾燥し、5-ヒドロキシ-8-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(11.2g)を淡黄色結晶として得た。

母液を食塩で飽和とし、酢酸エチル(50ml×4)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶を行い、同化合物(4.71g)を得た。

合計:15.9g。

mp132-134 deg C.

元素分析値  $C_{14}H_{19}N_3$  elemental analysis values  
 $O_4 \cdot 0.2H_2O$  として  $C_{14}H_{19}N_3O_4 \cdot 0.2H_2O$  doing

Calcd:C,56.63;H,6.59;N,14.15.

Found:C,56.47;H,6.59;N,14.09.

$^1H$ -NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) enol 体及び keto 体の混合物(5:1)  $\delta$  1.26(0.5H,t,J=7.2Hz), 1.34(2.5H,t,J=7.2Hz), 1.82(2H,quintet,J=5.6Hz), 2.48(2.5H,s), 2.58(0.5H,s), 3.51(5/3H,brs), 3.45-3.60(1/3H,m), 3.69(5/3H,t,J=5.9Hz), 3.67-3.75(1/3H,m), 3.97-4.03(1/3H,m), 4.22(1/3H,q,J=7.1Hz), 4.29(5/3H,q,J=7.2Hz), 4.38(5/3H,s), 4.72(1H,br), 8.33(5/6H,s), 8.76(1/6H,s), 11.99(5/6H,br), 1/6H は同定していない。

[0665]

参考例 250

5-ヒドロキシ-8-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(15.9g, 54.2mmol)を 6 規定塩酸(180ml)に溶解させ、その混合物を 140 deg C で 40 分間撹拌した。

反応混合物を 0 deg C で 12 規定水酸化ナトリウム水溶液ついで酢酸を用いて中和した。

混合物を酢酸エチル(300ml+100ml×7)で抽出した。

さらに、水層を食塩水で飽和とし、THF(100ml×

mixture with room temperature 15 min 40 minute was agitated next with 90 deg C.

After air cooling , in reaction mixture it neutralized with acetic acid including water (200 ml ).

It agitated mixture for a while, it filtered crystal which was precipitated, dried, 5 -hydroxy -8- (3 -hydroxypropyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (11.2 g ) as pale yellow crystal .

It designated mother liquor as saturated with salt , extracted with ethylacetate (50 ml X 4 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue recrystallization was done with ethylacetate , same compound (4.71 g ) was acquired.

total :15.9g.

mp132-134deg C.

Calcd:C, 56.63;H, 6.59;N, 14.15.

Found:C, 56.47;H, 6.59;N, 14.09.

mixture (5: 1);  $\delta$  1.26 of  $^1H$ -nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) enol body and keto body (0.5 H, t, J=7.2Hz ), 1.34 (2.5 H, t, J=7.2Hz ), 1.82 (2 H, quintet, J=5.6Hz ), 2.48 (2.5 H, s ), 2.58 (0.5 H, s ), 3.51 (5/3 H, brs ), 3.45 - 3.60 (1/3 H, m ), 3.69 (5/3 H, t, J=5.9Hz ), 3.67 - 3.75 (1/3 H, m ), 3.97 - 4.03 (1/3 H, m ), 4.22 (1/3 H, q, J=7.1Hz ), 4.29 (5/3 H, q, J=7.2Hz ), 4.38 (5/3 H, s ), 4.72 (1 H, br ), 8.33 (5/6 H, s ), 8.76 (1/6 H, s ), 11.99 (5/6 H, br ), 1/6 H have not done identification .

[0665]

Reference Example 250

5 -hydroxy -8- (3 -hydroxypropyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (15.9 g, 54.2mmol ) in 6 normal hydrochloric acid (180 ml ), 40 min it agitated mixture with 140 deg C.

reaction mixture was neutralized with 0 deg C 12 rule sodium hydroxide aqueous solution production liquid making use of the acetic acid next.

mixture was extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 7 ).

Furthermore, it designated water layer as saturated with

5)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、8-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(7.77g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85(2H,quintet,J=5.8Hz), 2.56(3H,s), 2.73(2H,t,J=7.1Hz), 3.55(2H,br), 3.63(2H,t,J=7.2Hz), 3.84(2H,t,J=6.0Hz), 4.30(1H,br), 8.71(1H,s).

【0666】

参考例 251

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(40.0g, 220mmol)を THF(360ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(76.5ml)を加え、続いてメタンスルホニルクロリド(26.4g)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 30 分間攪拌した。

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-β-アラニンエチル(58.9g)を加えた。

混合物を室温で 12.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(700 ml)を加えた。

混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(500ml)、水(300ml×2)及び飽和食塩水(200ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(98.8g)を粗茶色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(82.2g)をエタノール(300ml)で希釈した。

4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(全量)のエタノール溶液(200ml)を滴下した。

混合物を室温で 25 分間ついで 90 deg C で 40 分間攪拌した。

saline, extracted with THF (100 ml X 5).

It adjusted organic layer, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=1:2\*ethylacetate\*ethylacetate:ethanol=20:1), 8-(3-hydroxypropyl)-2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired (7.77 g) as the yellow oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.85 (2 H, quintet, J=5.8Hz), 2.56 (3 H, s), 2.73 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.55 (2 H, br), 3.63 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.84 (2 H, t, J=6.0Hz), 4.30 (1 H, br), 8.71 (1 H, s).

[0666]

Reference Example 251

4-hydroxy-2-methyl-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (40.0 g, 220mmol) in THF (360 ml), continuously it added methane sulfonyl chloride (26.4 g) with 0 deg C including triethylamine (76.5 ml).

mixture 30 min was agitated with room temperature.

N-(2 and 4-dimethoxy benzyl)-the;β-alanine ethyl (58.9 g) was added.

mixture 12.5 hours was agitated with room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (700 ml) was added.

mixture saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (500 ml), water (300 ml X 2) and was washed with the saturated saline (200 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, 4-[N-(3-ethoxy-3-oxo propyl)(2 and 4-dimethoxy benzyl) amino]-2-methyl-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired(98.8 g) roughly as brown color oyl.

It used for following reaction without furthermore refining the this compound.

20% sodium ethoxide ethanol solution (82.2 g) was diluted with ethanol (300 ml).

4-[N-(3-ethoxy-3-oxo propyl)(2 and 4-dimethoxy benzyl) amino]-2-methyl-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl ethanol solution (200 ml) of (total amount) was dripped.

mixture with room temperature 25 min 40 min was agitated next with 90 deg C.



反応混合物を減圧下、濃縮した。

残渣に水(600ml)を加え、酢酸で中和した(pH=4)。

混合物を暫く攪拌し、析出した結晶を濾取し、乾燥し、5-ヒドロキシ-8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(70.3g)を淡黄色結晶として得た。

mp105-106 deg C.

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>  
O<sub>5</sub>・0.5H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>・0.5H<sub>2</sub>O として  
doing

Calcd:C,60.90;H,6.13;N,10.65.

Found:C,60.88;H,6.17;N,10.67.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) enol 体及び keto 体の混合物(2:1) δ 1.22(1H,t,J=6.8Hz), 1.28(2H,t,J=7.0Hz), 2.47(2H,s), 2.59(1H,s), 3.44-3.99(1H,m), 3.80(4H,s), 3.83(2H,s), 4.17(2/3H,q,J=7.2Hz), 4.22(4/3H,q,J=7.1Hz), 4.34(4/3H,s), 4.75(4/3H,s), 4.80(1/3H,d,J=14.6Hz), 4.99(1/3H,d,J=14.6Hz), 6.42-6.48(2H,m), 7.19(1H,d,J=7.6Hz), 8.31(2/3H,s), 8.73(1/3H,s), 11.97(2/3H,br).

【0667】

参考例 252

5-ヒドロキシ-8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(69.8g, 181mmol)を 6 規定塩酸(700 ml)に混合させ、その混合物を 140 deg C で 40 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮後、0 deg C で 12 規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和した。

混合物を THF で徹底的に抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

有機層を塩基性のシリカゲルに通した。

溶媒を減圧下、留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、乾燥し、2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(27.4g)を淡黄色結晶として得た。

mp240-242 deg C(分解)。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.55(3H,s), 2.74(2H,t,J=7.1Hz), 3.70(2H,td,J=7.1,2.3Hz), 5.93(1H,br), 8.76(1H,s).

reaction mixture was concentrated under vacuum .

In residue it neutralized with acetic acid including water (600 ml ), (pH =4 ).

It agitated mixture for a while, it filtered crystal which was precipitated, dried, 5 -hydroxy -8- (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (70.3 g ) as pale yellow crystal .

mp105-106deg C.

Calcd:C, 60.90;H, 6.13;N, 10.65.

Found:C, 60.88;H, 6.17;N, 10.67.

mixture (2: 1);de 1.22 of <sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) enol body and keto body (1 H, t, J=6.8Hz ), 1.28 (2 H, t, J=7.0Hz ), 2.47 (2 H, s ), 2.59 (1 H, s ), 3.44 - 3.99 (1 H, m ), 3.80 (4 H, s ), 3.83 (2 H, s ), 4.17 (2/3 H, q, J=7.2Hz ), 4.22 (4/3 H, q, J=7.1Hz ), 4.34 (4/3 H, s ), 4.75 (4/3 H, s ), 4.80 (1/3 H, d, J=14.6Hz ), 4.99 (1/3 H, d, J=14.6Hz ), 6.42 - 6.48 (2 H, m ), 7.19 (1 H, d, J=7.6Hz ), 8.31 (2/3 H, s ), 8.73 (1/3 H, s ), 11.97 (2/3 H, br ).

[0667]

Reference Example 252

5 -hydroxy -8- (2 and 4 -dimethoxy benzyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido mixing [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (69.8 g, 181mmol ) to 6 normal hydrochloric acid (700 ml ), 40 min it agitated mixture with 140 deg C.

reaction mixture under vacuum and after concentrating, was neutralized with 0 deg C making use of 12 rule sodium hydroxide aqueous solution production liquid .

mixture Tetsu was extracted bottom with THF .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

It passed through organic layer to silica gel of basic .

Under vacuum , it removed solvent , it washed crystal which was precipitated with ethylacetate , dried, 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (27.4 g ) as pale yellow crystal .

mp240-242deg C (Disassembly).

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de 2.55 (3 H, s ), 2.74 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.70 (2 H, td, J=7.1, 2.3Hz ), 5.93 (1 H, br ), 8.76 (1 H, s ).

## 【0668】

## 参考例 253

1-(2-アミノエチル)ピペラジン(19.4g、150mmol)をトルエン(200ml)に溶解させた後、ベンズアルデヒド(15.9g)を加えた。

Dean-Stark を装着し、混合物を 125 deg C で 1.5 時間撹拌した。

反応混合物に二炭酸ジ-t-ブチル(36.0g)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 14 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、1 規定硫酸水素カリウム水溶液(330ml)を加えた。

混合物を室温で 5.5 時間撹拌した。

反応混合物をエーテル(200ml 及び 100ml)で洗浄した。

水層を水酸化ナトリウムで強塩基性とし、食塩で飽和にした後、ジクロロメタン(400ml 及び 100 ml × 2)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、4-(2-アミノエチル)-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl(31.9g)を粗オレンジ色オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31(2H,br), 1.46(9 H,s), 2.39(4H,t,J=5.2Hz), 2.42(2H,t,J=6.2Hz), 2.80(2H,t,J=6.0Hz), 3.43(4H,t,J=5.1Hz).

## 【0669】

## 参考例 254

4-(2-アミノエチル)-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl(31.8g、139mmol)のエタノール溶液(70ml)にアクリル酸エチル(14.6g)を滴下した。

混合物を室温で 13.5 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、4-[2-[(3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]エチル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl(39.5g)を粗オイルとして得た。

この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 1.46(9H,s), 1.67(1H,br), 2.36-2.40(4H,m), 2.4-2.54(4H,m), 2.82(2H,t,J=6.2Hz), 2.90(2H,t,J=

## 【0668】

## Reference Example 253

1 - (2 -aminoethyl ) piperazine (19.4 g, 150mmol ) after melting, benzaldehyde (15.9 g ) was added to the toluene (200 ml ).

Dean-Stark was mounted, mixture 1.5 hours was agitated with 125 deg C.

carbon dioxide di-t-butyl (36.0 g ) was added to reaction mixture with 0 deg C.

mixture 14 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , 1 normal potassium hydrogen sulfate aqueous solution (330 ml ) was added.

mixture 5.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was washed with ether (200 ml and 100 ml ).

It designated water layer as strong basicity with sodium hydroxide , after with the salt making saturated , it extracted with dichloromethane (400 ml and 100 ml X 2 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 4 - (2 -aminoethyl ) - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired(31.9 g ) roughly as orange oyl .

this compound above this without refining it used for following reaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (2 H , br ) , 1.46 (9 H , s ) , 2.39 (4 H , t , J=5.2Hz ) , 2.42 (2 H , t , J=6.2Hz ) , 2.80 (2 H , t , J=6.0Hz ) , 3.43 (4 H , t , J=5.1Hz ) .

## 【0669】

## Reference Example 254

4 - (2 -aminoethyl ) - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl ethyl acrylate (14.6 g ) was dripped to ethanol solution (70 ml ) of (31.8 g , 139mmol ) .

mixture 13.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , 4 - [ 2 - [ (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) amino ] ethyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl itacquired (39.5 g ) as crude oil .

It used this compound , for following reaction furthermore without refining.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3 H , t , J=7.2Hz ) , 1.46 (9 H , s ) , 1.67 (1 H , br ) , 2.36 - 2.40 (4 H , m ) , 2.44 - 2.54 (4 H , m ) , 2.82 (2 H , t , J=6.2Hz ) ,

6.6Hz), 3.42(4H,t,J=5.1Hz), 4.14(2H,q,J=7.1Hz).

【0670】

参考例 255

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(23.8g)を THF(200ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(41.5ml)を加え、続いてメタンスルホニルクロリド(14.3g)を 0 deg C で加えた。

混合物を 0 deg C で 1.25 時間ついで室温で 10 分間撹拌した。

4-[2-[(3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(39.2g)を加えた。

混合物を室温で 3 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(600 ml)を加えた。

混合物を水(400ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、4-[[2-[4-(t-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]エチル](3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(55.7g)をオレンジ色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H,t,J=7.1Hz), 1.37(3H,t,J=7.1Hz), 1.45(9H,s), 2.39-2.47(4H,m), 2.51(3H,s), 2.59(2H,t,J=6.8Hz), 2.73(2H,t,J=7.4Hz), 3.35-3.44(4H,m), 3.60(2H,t,J=6.8Hz), 3.75(2H,t,J=7.5Hz), 4.13(2H,q,J=7.2Hz), 4.33(2H,q,J=7.1Hz), 8.50(1H,s).

【0671】

参考例 256

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(7.73g)をエタノール(30ml)で希釈した。

4-[[2-[4-(t-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]エチル](3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(10.2g、20.7 mmol)のエタノール溶液(20ml)を滴下した。

混合物を室温で 20 分間ついで 90 deg C で 40 分間撹拌した。

空冷後、反応混合物を減圧下、濃縮し、水(100

2.90 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.42 (4 H, t, J=5.1Hz), 4.14 (2 H, q, J=7.1Hz).

【0670】

Reference Example 255

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (23.8 g ) in THF (200 ml ), continuously it added methane sulfonyl chloride (14.3 g ) with 0 deg C including triethylamine (41.5 ml ).

mixture with 0 deg C 1.25 hours 10 min was agitated next with the room temperature .

4 - [2 - [ (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) amino ] ethyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (39.2 g ) was added.

mixture 3 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (600 ml ) was added.

mixture water (400 ml ), saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (150 ml ) and was washed with the saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ), 4 - [[2 - [4 - (t-butoxycarbonyl )jp11 ] - 1 -piperazinyl ] ethyl ] (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (55.7 g ) as orange oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>);de 1.25 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.37 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.45 (9 H, s ), 2.39 - 2.47 (4 H, m ), 2.51 (3 H, s ), 2.59(2 H, t, J=6.8Hz ), 2.73 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.35 - 3.44 (4 H, m ), 3.60 (2 H, t, J=6.8Hz ), 3.75 (2 H, t, J=7.5Hz ), 4.13 (2 H, q, J=7.2Hz ), 4.33 (2 H, q, J=7.1Hz ), 8.50(1 H, s ).

【0671】

Reference Example 256

20% sodium ethoxide ethanol solution (7.73 g ) was diluted with ethanol (30 ml ).

4 - [[2 - [4 - (t-butoxycarbonyl )jp11 ] - 1 -piperazinyl ] ethyl ] (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl ethanol solution (20 ml ) of (10.2 g, 20.7mmol ) was dripped.

mixture with room temperature 20 min 40 min was agitated next with 90 deg C.

After air cooling , under vacuum , it concentrated reaction

ml)を加え、酢酸で中和した。

混合物を食塩で飽和とし、酢酸エチル(250ml 及び 100ml)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、8-[2-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]エチル]-5-ヒドロキシ-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルを粗黄色固体として得た。

この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

8-[2-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]エチル]-5-ヒドロキシ-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(全量)を 6 規定塩酸(70ml)に溶解させ、その混合物を 140 deg C で 25 分間撹拌した。

反応混合物を 0 deg C で水酸化カリウムを用いて中和した。

混合物を減圧下、濃縮し、エタノール(200ml)を加えた。

トリエチルアミン(4.3ml)及び二炭酸ジ-t-ブチル(5.0g)を加えた。

混合物を室温で 12 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、水(200ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(300ml 及び 100ml×2)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、4-[2-(2-メチル-5-オキシ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(2.94g)を淡黄色結晶として得た。

mp91-92 deg C.

元素分析値  $C_{19}H_{29}N_5O_3$  として

Calcd: C, 60.78; H, 7.79; N, 18.65.

Found: C, 60.64; H, 7.82; N, 18.56.

mixture, it neutralized with acetic acid including water (100 ml).

It designated mixture as saturated with salt, extracted with ethylacetate (250 ml and 100 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, 8-[2-[4-(t-butoxycarbonyl p11) piperazine-1-yl] ethyl]-5-hydroxy-2-methyl-7,8-dihydro pyrido it acquired[2 and 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid ethyl roughly as yellow solid.

It used this compound, for following reaction furthermore without refining.

8-[2-[4-(t-butoxycarbonyl p11) piperazine-1-yl] ethyl]-5-hydroxy-2-methyl-7,8-dihydro pyrido melting [2 and 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid ethyl (total amount) in 6 normal hydrochloric acid (70 ml), 25 min it agitated mixture with 140 deg C.

reaction mixture was neutralized with 0 deg C making use of potassium hydroxide.

mixture was concentrated under vacuum, ethanol (200 ml) was added.

triethylamine (4.3 ml) and carbon dioxide di-t-butyl (5.0 g) was added.

mixture 12 hours was agitated with room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, water (200 ml) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (300 ml and 100 ml X 2).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate = 2:1\*1:1), furthermore did recrystallization with ethylacetate-diisopropyl ether p11, 4-[2-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-8(5H)-yl) ethyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (2.94 g) as pale yellow crystal.

mp91-92 deg C.

elemental analysis values

$C_{19}H_{29}N_5O_3$  doing

Calcd: C, 60.78; H, 7.79; N, 18.65.

Found: C, 60.64; H, 7.82; N, 18.56.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 2.48(4 H,t,J=5.0Hz), 2.53(3H,s), 2.61(2H,t,J=6.6Hz), 2.70(2H,t,J=7.1Hz), 3.38(4H,t,J=5.0Hz), 3.66(2 H,t,J=7.1Hz), 3.85(2H,t,J=6.5Hz), 8.70(1H,s).

【0672】

参考例 257

8-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.92g、17.7mmol)をジクロロメタン(150ml)に溶解させ、デス-マーチン試薬(8.27g)を加えた。

混合物を室温で30分間攪拌した。

反応混合物に0.2Mチオ硫酸ナトリウム水溶液(150ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(200ml、50ml×4)についてジクロロメタン(50ml×4)で抽出した。

有機層をそれぞれ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロパナール(3.20g)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.55(3H,s), 2.70(2 H,t,J=7.1Hz), 2.92(2H,td,J=6.2,1.2Hz), 3.72(2 H,t,J=7.1Hz), 3.96(2H,t,J=6.3Hz), 8.70(1H,s), 9.88(1H,s).

【0673】

参考例 258

3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロパナール(183mg、0.83mmol)を1,2-ジクロロエタン(10ml)に溶解させ、1-(2-フロイル)ピペラジン(226mg)を加えた。

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(531mg)及び酢酸(1滴)を加えた。

混合物を室温で2.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(80ml)を加えた。

混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エ

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 1.46 (9 H, s), 2.48 (4 H, t, J=5.0Hz), 2.53 (3 H, s), 2.61 (2 H, t, J=6.6Hz), 2.70 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.38 (4 H, t, J=5.0Hz), 3.66 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.85 (2 H, t, J=6.5Hz), 8.70 (1 H, s).

[0672]

Reference Example 257

8-(3-hydroxypropyl)-2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on melting (3.92 g, 17.7mmol) in dichloromethane (150 ml ), it added Dess-Martin reagent (8.27 g ).

mixture 30 min was agitated with room temperature .

0.2 Msodium thiosulfate aqueous solution (150 ml ) were added to reaction mixture .

ethylacetate (200 ml , 50ml X 4 ) being attached, it extracted mixture with dichloromethane (50 ml X 4 ).

organic layer was dried respectively with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ), 3 - it acquired (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) propanal (3.20 g ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 2.55 (3 H, s ), 2.70 (2 H, t, J=7.1Hz), 2.92 (2 H, td, J=6.2, 1.2Hz ), 3.72 (2 H, t, J=7.1Hz ), 3.96 (2 H, t, J=6.3Hz ), 8.70 (1 H, s ), 9.88 (1 H, s ).

[0673]

Reference Example 258

3 - 1 and 2 -dichloroethane melting (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) propanal (183 mg , 0.83mmol ) in (10 ml ), 1 - it added (2 -furoyl ) piperazine (226 mg ).

triaceoxy hydro sodium borate (531 mg ) and acetic acid (1 drop ) was added.

mixture 2.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (80 ml ) was added.

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml ), water (20 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate

チル=1:1)で精製し、8-[3-[4-(2-フロイル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(108mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.86(2H,quintet,J=7.2Hz), 2.43-2.55(6H,m), 2.53(3H,s), 2.71(2H,t,J=7.2Hz), 3.64(2H,t,J=7.2Hz), 3.74-3.82(6H,m), 6.48(1H,dd,J=3.2,1.8Hz), 7.00(1H,d,J=3.2Hz), 7.48(1H,dd,J=1.8,0.8Hz), 8.69(1H,s).

## 【0674】

## 参考例 259

3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロパナール(2.77g、12.6mmol)を1,2-ジクロロエタン(60ml)に溶解させ、1-Boc-ピペラジン(2.59g)を加えた。

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(5.36g)及び酢酸(1.0ml)を加えた。

混合物を室温で2時間攪拌した。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(50ml)及び飽和食塩水(20ml)を加えた。

混合物をジクロロメタン(100ml 及び 30ml×5)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、4-[3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(3.45g)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.84(2H,quintet,J=7.3Hz), 2.37-2.46(6H,m), 2.53(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.0Hz), 3.44(4H,t,J=5.1Hz), 3.63(2H,t,J=7.2Hz), 3.76(2H,t,J=7.3Hz), 8.69(1H,s).

## 【0675】

## 参考例 260

4-[3-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(3.35g、8.60mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(5.67g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(164mg)をトルエン(50ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 51 時間攪拌した。

=1:1), 8-[3-[4-(2-furoyl) piperazine-1-yl] propyl]-2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on it acquired (108 mg) as the oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 1.86 (2 H, quintet, J=7.2Hz), 2.43 - 2.55 (6 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.71 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.64 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.74- 3.82 (6 H, m), 6.48 (1 H, dd, J=3.2, 1.8Hz), 7.00 (1 H, d, J=3.2Hz), 7.48 (1 H, dd, J=1.8, 0.8Hz), 8.69 (1 H, s).

## 【0674】

## Reference Example 259

3 - 1 and 2 -dichloroethane melting (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) propanal (2.77 g, 12.6mmol) in (60 ml), 1 -Boc-piperazine it added (2.59 g).

triaceoxy hydro sodium borate (5.36 g) and acetic acid (1.0 ml) was added.

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (50 ml) and saturated saline (20 ml) was added.

mixture was extracted with dichloromethane (100 ml and 30 ml X 5).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*ethylacetate :ethanol =20:1\*10:1), 4 - [3 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) propyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (3.45 g) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 1.46 (9 H, s), 1.84 (2 H, quintet, J=7.3Hz), 2.37 - 2.46 (6 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.69 (2 H, t, J=7.0Hz), 3.44(4 H, t, J=5.1Hz), 3.63 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.76 (2 H, t, J=7.3Hz), 8.69 (1 H, s).

## 【0675】

## Reference Example 260

4 - [3 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) propyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (3.35 g, 8.60mmol), 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (5.67 g) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (164 mg) was mixed to toluene (50 ml).

mixture 51 hours was agitated with 125 deg C.

反応混合物に酢酸エチル(350ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1→2:1、ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:3)で精製し、4-[3-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.80g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.81(2H,quintet,J=6.9Hz), 2.36-2.43(6H,m), 2.53(3H,s), 2.63(2H,t,J=6.6Hz), 3.38-3.46(6H,m), 3.72(2H,t,J=7.2Hz), 6.46(1H,t,J=2.0Hz), 6.58(1H,dd,d,J=7.9,1.9,1.0Hz), 6.76(1H,ddd,J=8.3,2.4,0.9Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.2,1.1Hz), 7.01(1H,t,J=2.2Hz), 7.07(1H,ddd,J=7.8,2.0,1.0Hz), 7.26(1H,t,J=8.1Hz), 7.31(1H,t,J=8.0Hz), 8.85(1H,s).

[0676]

参考例 261

4-アミノブタノール(13.4g、150mmol)のエタノール溶液(75ml)にアクリル酸エチル(16.5g)を滴下した。

混合物を室温で14時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(4-ヒドロキシブチル)-β-アラニンエチル(32.2g)を粗淡黄色オイルとして得た。

この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.3Hz), 1.56-1.74(4H,m), 2.53(2H,t,J=6.2Hz), 2.67(2H,t,J=5.5Hz), 2.88(2H,t,J=6.2Hz), 3.57(2H,t,J=5.1Hz), 4.15(2H,q,J=7.1Hz), OH 及び NH は同定していない。

[0677]

参考例 262

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(24.6g)を THF(300ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(47.1ml)を加え、続いてメタンсульホニルクロリド(16.2g)を0 deg C で加えた。

After adding ethylacetate (350 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ), the water (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =4 : 1 \*3:1 \*2:1, hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1\*10:1\*ethylacetate :ethanol :triethylamine =100:10:3 ), 4 - [3 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] imino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] propyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (1.80 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ 1.46 (9 H , s ) , 1.81 (2 H , quintet , J=6.9Hz ) , 2.36 - 2.43 (6 H , m ) , 2.53 (3 H , s ) , 2.63 (2 H , t , J=6.6Hz ) , 3.38- 3.46 (6 H , m ) , 3.72 (2 H , t , J=7.2Hz ) , 6.46 (1 H , t , J=2.0Hz ) , 6.58 (1 H , ddd , J=7.9 , 1.9 , 1.0Hz ) , 6.76 (1 H , ddd , J=8.3 , 2.4 , 0.9Hz ) , 6.92 (1 H , ddd , J=8.1 , 2.2 , 1.1Hz ) , 7.01 (1 H , t , J=2.2Hz ) , 7.07(1 H , ddd , J=7.8 , 2.0 , 1.0Hz ) , 7.26 (1 H , t , J=8.1Hz ) , 7.31 (1 H , t , J=8.0Hz ) , 8.85 (1 H , s ) .

[0676]

Reference Example 261

4 -amino butanol ethyl acrylate (16.5 g ) was dripped to ethanol solution (75 ml ) of (13.4 g , 150mmol ) .

mixture 14 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , N- (4 -hydroxybutyl ) - the;be-alanine ethyl it acquired (32.2 g ) roughly as pale yellow oyl .

It used this compound , for following reaction furthermore withoutrefining.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ 1.26 (3 H , t , J=7.3Hz ) , 1.56 - 1.74 (4 H , m ) , 2.53 (2 H , t , J=6.2Hz ) , 2.67 (2 H , t , J=5.5Hz ) , 2.88 (2 H , t , J=6.2Hz ) , 3.57(2 H , t , J=5.1Hz ) , 4.15 (2 H , q , J=7.1Hz ) , OH or NH have not done identification .

[0677]

Reference Example 262

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (24.6 g ) in THF (300 ml ) , continuously it added methane sulfonyl chloride (16.2 g ) with 0 deg C including triethylamine (47.1 ml ) .

混合物を室温で 40 分間撹拌した。

N-(4-ヒドロキシブチル)-β-アラニンエチル(全量)を加えた。

混合物を室温で 3.5 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500 ml)を加えた。

混合物を水(200ml)及び飽和食塩水(175ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(75ml)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(44.8g)を粗黄色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H,t,J=7.1Hz), 1.37(3H,t,J=7.0Hz), 1.46-1.62(2H,m), 1.67-1.82(2H,m), 1.96(1H,br), 2.52(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.3Hz), 3.45(2H,t,J=7.6Hz), 3.67(2H,q,J=5.3Hz), 3.76(2H,t,J=7.3Hz), 4.13(2H,q,J=7.2Hz), 4.33(2H,q,J=7.2Hz), 8.50(1H,s).

【0678】

参考例 263

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(47.4g)をエタノール(180ml)で希釈した。

4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(44.8g、126mmol)のエタノール溶液(120 ml)を滴下した。

混合物を室温で 20 分間ついで 90 deg C で 50 分間撹拌した。

空冷後、反応混合物を、減圧下、濃縮し、水(250ml)を加え、酢酸で中和した。

混合物を酢酸エチル(700ml、100ml×5)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶を行い、5-ヒドロキシ-8-(4-ヒドロキシブチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-

mixture 40 min was agitated with room temperature .

N-(4 -hydroxybutyl ) - the;be -alanine ethyl (total amount ) was added.

mixture 3.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (500 ml ) was added.

mixture water (200 ml ) and was washed with saturated saline (175 ml ) .

water layer was extracted with ethylacetate (75 ml ) .

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ) , 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (4 -hydroxybutyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (44.8 g ) roughly as yellow oyl .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ 1.25 (3 H , t , J=7.1Hz ) , 1.37 (3 H , t , J=7.0Hz ) , 1.46 - 1.62 (2 H , m ) , 1.67 - 1.82 (2 H , m ) , 1.96(1 H , br ) , 2.52 (3 H , s ) , 2.70 (2 H , t , J=7.3Hz ) , 3.45 (2 H , t , J=7.6Hz ) , 3.67 (2 H , q , J=5.3Hz ) , 3.76 (2 H , t , J=7.3Hz ) , 4.13 (2 H , q , J=7.2Hz ) , 4.33 (2 H , q , J=7.2Hz ) , 8.50 (1 H , s ) .

[0678]

Reference Example 263

20% sodium ethoxide ethanol solution (47.4 g ) was diluted with ethanol (180 ml ) .

4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (4 -hydroxybutyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl ethanol solution (120 ml ) of (44.8 g , 126mmol ) was dripped.

mixture with room temperature 20 min 50 min was agitated next with 90 deg C.

After air cooling , under vacuum , it concentrated reaction mixture , it neutralized with acetic acid including water (250 ml ) .

mixture was extracted with ethylacetate (700 ml , 100ml X 5 ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , to remove solvent , residue to do recrystallization with ethylacetate , 5 -hydroxy -8- (4 -hydroxybutyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ]



6-カルボン酸エチル(42.3g)。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

mp118-121 deg C.

元素分析 elemental analysis values

値  $C_{15}H_{21}N$

$3O_4 \cdot 1.25H_2$  doing

$O \cdot 0.5AcO$

Hとして

Calcd: C, 53.40; H, 7.14; N, 11.68.

Found: C, 53.31; H, 6.85; N, 11.56.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) enol 体及び keto 体の混合物(3:1)  $\delta$  1.27(0.75H, t, J=7.2Hz), 1.34(2.25 H, t, J=7.2Hz), 1.58-1.66(2H, m), 1.76(2H, quintet, J=7.3Hz), 2.47(2.25H, s), 2.56(0.75H, s), 3.60(2H, t, J=7.2Hz), 3.66-3.73(0.25H, m), 3.76(2H, t, J=6.0Hz), 3.85-4.04(0.5H, m), 4.23(0.5H, q, J=7.1 Hz), 4.28(1.5H, q, J=7.1Hz), 4.41(1.5H, s), 8.31(0.75H, s), 8.74(0.25H, s), 11.99(0.75H, br), OH は同定していない。

【0679】

参考例 264

5-ヒドロキシ-8-(4-ヒドロキシブチル)-2-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(全量)を 6 規定塩酸(315ml)に溶解させ、その混合物を 140 deg C で 35 分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、0 deg C で水酸化ナトリウム水溶液ついで酢酸を用いて中和した。

析出した塩を濾過した後、酢酸エチル(300ml+100ml  $\times$  7)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1  $\rightarrow$  1:2  $\rightarrow$  酢酸エチル  $\rightarrow$  酢酸エチル:メタノール=20:1  $\rightarrow$  10:1)で精製し、8-(4-ヒドロキシブチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(21.9g)をオレンジ色オイルとして得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.63(2H, quintet, J=6.6Hz), 1.77(2H, quintet, J=7.2Hz), 2.55(3H, s), 2.71(2H, t, J=7.2Hz), 3.63(2H, t, J=7.2Hz), 3.75(2 H, t, J=6.0Hz), 3.77(2H, t, J=7.2Hz), 8.69(1H, s), OH は同定していない。

【0680】

pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (42.3 g).

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

mp118-121 deg C.

Calcd: C, 53.40; H, 7.14; N, 11.68.

Found: C, 53.31 ; H, 6.85; N, 11.56.

mixture (3: 1); de 1.27 of  $^1H$ -nmr (300 MHz ,  $CDCl_3$ ) enol body or keto body (0.75 H, t, J=7.2Hz ), 1.34 (2.25 H, t, J=7.2Hz ), 1.58 - 1.66 (2 H, m ), 1.76 (2 H, quintet, J=7.3Hz ), 2.47 (2.25 H, s ), 2.56 (0.75 H, s ), 3.60 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.66 - 3.73 (0.25 H, m ), 3.76 (2 H, t, J=6.0Hz ), 3.85 - 4.04 (0.5 H, m ), 4.23 (0.5 H, q, J=7.1Hz ), 4.28 (1.5 H, q, J=7.1Hz ), 4.41 (1.5 H, s ), 8.31 (0.75 H, s ), 8.74 (0.25 H, s ), 11.99 (0.75 H, br ), OH has not done identification .

【0679】

Reference Example 264

5 -hydroxy -8- (4 -hydroxybutyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (total amount ) in 6 normal hydrochloric acid (315 ml ), 35 min it agitated mixture with 140 deg C.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , it neutralized with 0 deg C sodium hydroxide aqueous solution production liquid making use of acetic acid next.

After filtering salt which it precipitated, it extracted with the ethylacetate (300 ml +100ml  $\times$  7).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate \*ethylacetate :methanol =20:1\*10:1 ), 8 - (4 -hydroxybutyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (21.9 g ) as the orange oyl .

$^1H$ -nmr (300 MHz ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.63 (2 H, quintet, J=6.6Hz ), 1.77 (2 H, quintet, J=7.2Hz ), 2.55 (3 H, s ), 2.71 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.63 (2 H, t, J=7.2Hz ), 3.75 (2 H, t, J=6.0Hz ), 3.77 (2 H, t, J=7.2Hz ), 8.69 (1 H, s ), OH has not done identification .

【0680】

## 参考例 265

8-(4-ヒドロキシブチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(5.28g, 22.4mmol)をジクロロメタン(120ml)に溶解させ、デス-マーチン試薬(10.0g)を加えた。

混合物を室温で 30 分間攪拌した。

反応混合物に 0.2M チオ硫酸ナトリウム水溶液(150ml)を加えた。

混合物をジクロロメタン(300ml, 50ml×3)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチル:ヘキサン=1:1 で不溶物を取り除いた。

濾液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製した。

さらに酢酸エチル:ヘキサン=1:1 で不溶物を再除去し、濾液を減圧下、濃縮し、4-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ブタナール(4.69g)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.99(2H,quintet,J=7.1Hz), 2.54(3H,s), 2.57(2H,td,J=6.9,0.9Hz), 2.71(2H,t,J=7.2Hz), 3.64(2H,t,J=6.9Hz), 3.75(2H,t,J=7.2Hz), 8.71(1H,s), 9.82(1H,s).

[0681]

## 参考例 266

4-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ブタナール(4.67g, 20.0mmol)を 1,2-ジクロロエタン(100ml)に溶解させ、1-Boc-ピペラジン(4.10g)を加えた。

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(8.49g)及び酢酸(1.0ml)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

アセトン(6.0ml)を加え、室温で 10 分間攪拌した。

ジクロロメタン(250ml)を加えた。

混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(150ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム

## Reference Example 265

8 - (4 -hydroxybutyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on melting (5.28 g, 22.4mmol ) in dichloromethane (120 ml ) , it added Dess-Martin reagent (10.0 g ) .

mixture 30 min was agitated with room temperature .

0.2 Msodium thiosulfate aqueous solution (150 ml ) were added to reaction mixture .

mixture was extracted with dichloromethane (300 ml , 50ml X 3 ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue insoluble matter was removedwith ethylacetate :hexane =1:1 .

filtrate was concentrated under vacuum , residue was refined with[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ) .

Furthermore it re-removed insoluble matter with ethylacetate :hexane =1:1 , under vacuum ,concentrated filtrate , 4 - it acquired (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) butanal (4.69 g ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ 1.99 (2 H, quintet, J=7.1Hz ) , 2.54 (3 H, s ) , 2.57 (2 H, td, J=6.9, 0.9Hz ) , 2.71 (2 H, t, J=7.2Hz ) , 3.64 (2 H, t, J=6.9Hz ) , 3.75 (2 H, t, J=7.2Hz ) , 8.71 (1 H, s ) , 9.82 (1 H, s ) .

[0681]

## Reference Example 266

4 - 1 and 2 -dichloroethane melting (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) butanal (4.67 g, 20.0mmol ) in (100 ml ) , 1 -Boc-piperazine itadded (4.10 g ) .

triacetoxy hydro sodium borate (8.49 g ) and acetic acid (1.0 ml ) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Including acetone (6.0 ml ) , 10 min it agitated with room temperature .

dichloromethane (250 ml ) was added.

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (150 ml ) and was washed with saturated saline (100 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with

ムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1、酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、4-[4-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(5.53g)を無色結晶として得た。

mp71-72 deg C.

元素分析値  $C_{21}H_{33}N_5O_3$  として

Calcd:C,62.51;H,8.24;N,17.36.

Found:C,62.61;H,8.42;N,17.25.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.46(9H,s), 1.53-1.59(2H,m), 1.64-1.70(2H,m), 2.36-2.43(6H,m), 2.53(3H,s), 2.69(2H,t, J=7.2Hz), 3.43(4H,t, J=5.0 Hz), 3.60(2H,t, J=7.1Hz), 3.73(2H,t, J=7.2Hz), 8.69(1H,s).

[0682]

参考例 267

4-[4-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(5.52g, 13.6mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(9.01g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.26g)をトルエン(140ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 35 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(500ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(75ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=10:0:10:1)で精製し、4-[4-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(3.31g)を黄色アモルファスとして得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.46(9H,s), 1.52-1.70(4H,m), 2.37-2.42(6H,m), 2.53(3H,s), 2.63(2H,t, J=6.6Hz), 3.37-3.44(6H,m), 3.70(2H,t, J=7.1 Hz), 6.47(1H,t, J=2.1Hz), 6.59(1H,ddd, J=7.8, 2.0, 0.9Hz), 6.76(1H,ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz), 6.92(1

[shirikagerukaramukuromatogurafii](basic:hexane:ethylacetate=2:1\*1:1, ethylacetate:methanol=10:1), furthermore did recrystallization with ethylacetate-diisopropyl ether jp11, 4-[4-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) butyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl itacquired (5.53 g) as colorless crystal.

mp71-72deg C.

elemental analysis values

$C_{21}H_{33}N_5O_3$  doing

Calcd:C, 62.51;H, 8.24;N, 17.36.

Found:C, 62.61;H, 8.42;N, 17.25.

$^1H$ -nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  1.46 (9 H, s), 1.53 - 1.59 (2 H, m), 1.64 - 1.70 (2 H, m), 2.36 - 2.43 (6 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.69 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.43 (4 H, t, J=5.0Hz), 3.60 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.73 (2 H, t, J=7.2Hz), 8.69 (1 H, s).

[0682]

Reference Example 267

4-[4-(2-methyl-5-oxo-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl) butyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (5.52 g, 13.6mmol), 3-(3-chlorophenoxy) aniline (9.01 g) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.26 g) was mixed to toluene (140 ml).

mixture 35 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (500 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (75 ml), the water (75 ml) and you washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=4:1\*ethylacetate\*ethylacetate:ethanol:triethylamine=100:10:1), 4-[4-[5-[[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] imino] - 2-methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] butyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (3.31 g) as yellow amorphous.

$^1H$ -nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  1.46 (9 H, s), 1.52 - 1.70 (4 H, m), 2.37 - 2.42 (6 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.63(2 H, t, J=6.6Hz), 3.37 - 3.44 (6 H, m), 3.70 (2 H, t, J=7.1Hz), 6.47 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.59 (1 H, ddd, J=7.8, 2.0, 0.9Hz), 6.76 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz),

H,ddd,J=8.3,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.07(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.2Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 7.31(1H,t,J=8.1Hz), 8.85(1H,s).

【0683】

参考例 268

1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(7.16g、50.0mmol)をトリエチルアミン(40ml)に溶解させ、クロロアセトニトリル(3.78g)を加えた。

混合物を 90 deg C で 3 時間攪拌した。

空冷後、エーテル(100ml)を加えた。

混合物を室温で暫く攪拌し、濾過した。

濾液を減圧下、濃縮し、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルアセトニトリル(8.77g)を粗オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79(4H,t,J=5.8Hz), 2.69(4H,t,J=5.9Hz), 3.53(2H,s), 3.96(4H,s).

【0684】

参考例 269

水素化リチウムアルミニウム(2.41g)をエーテル(40ml)に懸濁させ、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルアセトニトリル(8.76g、48.1mmol)のエーテル溶液(80ml)を 0 deg C で加えた。

混合物を 50 deg C で 21.5 時間攪拌した。

空冷後、エーテル(120ml)を加えた。

硫酸ナトリウム 10 水和物(20.5g)を 0 deg C でゆっくりと加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、濾液を硫酸ナトリウムで乾燥した。

濾液を減圧下、濃縮し、2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エタンアミン(8.55g)を粗オイルとして得た。

この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43(2H,br), 1.74(4H,t,J=5.8Hz), 2.44(2H,t,J=6.2Hz), 2.53(4H,t,J=5.7Hz), 2.78(2H,t,J=6.3Hz), 3.95(4H,s).

6.92 (1 H, ddd, J=8.3, 2.4, 0.9Hz), 7.01(1 H, t, J=2.1Hz), 7.07 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.2Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.31 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.85 (1 H, s).

[0683]

Reference Example 268

1 and 4 -dioxo -8-aza spiro melting [4. 5] decane (7.16 g, 50.0mmol) in triethylamine (40 ml), it added the chloro acetonitrile (3.78 g).

mixture 3 hours was agitated with 90 deg C.

After air cooling, ether (100 ml) was added.

It agitated mixture for a while with room temperature, filtered.

Under vacuum, it concentrated filtrate, 1 and 4 -dioxo -8-aza spiro it acquired[4. 5] decane -8-yl acetonitrile (8.77 g) as crude oil.

this compound above this without refining it used for following reaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79 (4 H, t, J=5.8Hz), 2.69 (4 H, t, J=5.9Hz), 3.53 (2 H, s), 3.96 (4 H, s).

[0684]

Reference Example 269

Suspension doing lithium aluminum hydride Niu \* (2.41 g) in ether (40 ml), 1 and 4 -dioxo -8-aza spiro it added ether solution (80 ml) of [4. 5] decane -8-yl acetonitrile (8.76 g, 48.1mmol) with 0 deg C.

mixture 21.5 hours was agitated with 50 deg C.

After air cooling, ether (120 ml) was added.

sodium sulfate decahydrate (20.5 g) was added slowly with 0 deg C.

mixture 1 hour was agitated with room temperature.

reaction mixture was filtered with celite, filtrate was dried with the sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated filtrate, 2 - it acquired (1 and 4 -dioxo -8-aza spiro [4. 5] decane -8-yl) ethane amine (8.55 g) as crude oil.

this compound above this without refining it used for following reaction.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (2 H, br), 1.74 (4 H, t, J=5.8Hz), 2.44 (2 H, t, J=6.2Hz), 2.53 (4 H, t, J=5.7Hz), 2.78 (2 H, t, J=6.3Hz), 3.95 (4 H, s).

【0685】

## 参考例 270

5-アミノペンタノール(7.74g、75.0mmol)のエタノール溶液(40ml)にアクリル酸エチル(8.26g)を滴下した。

混合物を室温で3日間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(5-ヒドロキシペンチル)-β-アラニンエチル(16.4g)を粗淡黄色オイルとして得た。

この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 1.32-1.64(6H,m), 2.51(2H,t,J=6.5Hz), 2.63(2H,t,J=6.9Hz), 2.88(2H,t,J=6.5Hz), 3.64(2H,t,J=6.5Hz), 4.14(2H,q,J=7.2Hz), OH 及び NH は同定していない。

【0686】

## 参考例 271

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(12.7g、69.7mmol)を THF(150ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(24.4ml)を加え、続いてメタンスルホンクロリド(8.42g)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で35分間攪拌した。

N-(5-ヒドロキシペンチル)-β-アラニンエチル(全量)を加えた。

混合物を室温で11.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(100ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→1:3→酢酸エチル)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(5-ヒドロキシペンチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(16.6g)を粗黄色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=7.2Hz), 1.37(3H,t,J=7.2Hz), 1.53-1.70(6H,m), 2.51(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.4Hz), 3.41(2H,t,J=7.7Hz), 3.64(2H,t,J=6.3Hz), 3.76(2H,t,J=7.2Hz), 4.13(2

[0685]

## Reference Example 270

5-amino pentanol ethyl acrylate (8.26 g) was dripped to ethanol solution (40 ml) of (7.74 g, 75.0mmol).

mixture 3-day period was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, N-(5-hydroxy pentyl)-the;be-alanine ethyl it acquired (16.4 g) roughly as pale yellow oyl.

It used this compound, for following reaction furthermore without refining.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.32 - 1.64 (6 H, m), 2.51 (2 H, t, J=6.5Hz), 2.63 (2 H, t, J=6.9Hz), 2.88 (2 H, t, J=6.5Hz), 3.64 (2 H, t, J=6.5Hz), 4.14 (2 H, q, J=7.2Hz), OH or NH have not done identification.

[0686]

## Reference Example 271

4-hydroxy-2-methyl-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (12.7 g, 69.7mmol) in THF (150 ml), continuously it added methane sulfonyl chloride (8.42 g) with 0 deg C including triethylamine (24.4 ml).

mixture 35 min was agitated with room temperature.

N-(5-hydroxy pentyl)-the;be-alanine ethyl (total amount) was added.

mixture 11.5 hours was agitated with room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (100 ml X 2) and was washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate =1:2\*1:3\*ethylacetate), 4-[N-(3-ethoxy-3-oxo propyl)(5-hydroxy pentyl) amino]-2-methyl-5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (16.6 g) roughly as yellow oyl.

It used for following reaction without furthermore refining the this compound.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 1.24 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.37 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.53 - 1.70 (6 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.70 (2 H, t, J=7.4Hz), 3.41 (2 H, t, J=7.7Hz), 3.64 (2 H, t, J=6.3Hz), 3.76 (2 H, t, J=7.2Hz),

H,q,J=7.1Hz), 4.32(2H,q,J=7.2Hz), 8.49(1H,s), OH は同定していない。

【0687】

参考例 272

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(16.8g)をエタノール(75ml)で希釈した。

4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(5-ヒドロキシペンチル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(16.5g、44.9mmol)のエタノール溶液(50ml)を滴下した。

混合物を室温で 25 分間ついで 90 deg C で 50 分間攪拌した。

空冷後、反応混合物を、減圧下、濃縮し、水(150ml)を加え、酢酸で中和した。

混合物を酢酸エチル(300ml+100ml×3)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、5-ヒドロキシ-8-(5-ヒドロキシペンチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルを粗黄色固体として得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

一部を酢酸エチルで再結晶を行い、黄色結晶として得た。

mp70-72 deg C.

元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>として

Calcd:C,59.80;H,7.21;N,13.08.

Found:C,59.45;H,7.32;N,13.06.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>)enol 体及び keto 体の混合物(1:2) δ 1.26(2H,t,J=7.1Hz), 1.34(1H,t,J=7.1Hz), 1.38-1.50(2H,m), 1.58-1.73(4H,m), 2.45(2H,s), 2.55(1H,s), 3.51-3.59(2H,m), 3.65-3.74(7/3H,m), 3.78-4.03(2/3H,m), 4.23(2/3H,q,J=7.1Hz), 4.28(4/3H,q,J=7.2Hz), 4.38(4/3H,s), 8.29(2/3H,s), 8.73(1/3H,s), 11.99(2/3H,br), OH は同定していない。

【0688】

参考例 273

5-ヒドロキシ-8-(5-ヒドロキシペンチル)-2-メチル-

4.13 (2 H, q, J=7.1Hz ), 4.32 (2 H, q, J=7.2Hz ), 8.49 (1 H, s ), OH has notdone identification .

[0687]

Reference Example 272

20% sodium ethoxide ethanol solution (16.8 g ) was diluted with ethanol (75 ml ).

4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (5 -hydroxy pentyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl ethanol solution (50 ml ) of (16.5 g, 44.9mmol ) was dripped.

mixture with room temperature 25 min 50 min was agitated next with 90 deg C.

After air cooling , under vacuum , it concentrated reaction mixture , itneutralized with acetic acid including water (150 ml ).

mixture was extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 3 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 5 -hydroxy -8- (5 -hydroxy pentyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl roughly as yellow solid .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

Part it did recrystallization with ethylacetate , it acquired as yellow crystal .

mp70-72deg C.

elemental analysis values

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> doing

Calcd:C, 59.80;H, 7.21;N, 13.08.

Found:C, 59.45;H, 7.32;N, 13.06.

mixture (1: 2);de 1.26 of <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) enol body or keto body (2 H, t, J=7.1Hz ), 1.34 (1 H, t, J=7.1Hz ), 1.38 - 1.50 (2 H, m ), 1.58 - 1.73 (4 H, m ), 2.45 (2 H, s ), 2.55 (1 H, s ), 3.51 - 3.59(2 H, m ), 3.65 - 3.74 (7/3 H, m ), 3.78 - 4.03 (2/3 H, m ), 4.23 (2/3 H, q, J=7.1Hz ), 4.28 (4/3 H, q, J=7.2Hz ), 4.38 (4/3 H, s ), 8.29(2/3 H, s ), 8.73 (1/3 H, s ), 11.99 (2/3 H, br ), OH has not done identification .

[0688]

Reference Example 273

5 -hydroxy -8- (5 -hydroxy pentyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro

7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(全量)を6規定塩酸(110ml)に溶解させ、その混合物を140 deg Cで25分間撹拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、0 deg Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和した。

混合物を炭酸水素ナトリウムで飽和にした後、酢酸エチル(300ml+100ml×3)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、8-(5-ヒドロキシペンチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(4.01g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39-1.50(2H,m), 1.54(1H,br), 1.66(2H,quintet,J=7.2Hz), 1.68(2H,quintet,J=7.6Hz), 2.54(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.2Hz), 3.61(2H,t,J=7.1Hz), 3.68(2H,t,J=6.6Hz), 3.73(2H,t,J=7.2Hz), 8.69(1H,s).

【0689】

参考例 274

8-(5-ヒドロキシペンチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.52g, 10.1mmol)をジクロロメタン(60ml)に溶解させ、デスマーチン試薬(4.50g)を加えた。

混合物を室温で5/4時間撹拌した。

反応混合物にジクロロメタン(100ml)及び0.2Mチオ硫酸ナトリウム水溶液(75ml)を加えた。

分液し、水層をジクロロメタン(30ml×2)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣に酢酸エチル:ヘキサン=1:1を加え、不溶物を取り除いた。

濾液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製した。

さらに酢酸エチル:ヘキサン=1:1で不溶物を再除去し、濾液を減圧下、濃縮し、5-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ペンタナール(1.98g)をオレンジ色オイルとして得た。

pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (total amount ) in 6 normal hydrochloric acid (110 ml ), 25 min it agitated mixture with 140 deg C.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , it neutralized with 0 deg C making use of saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

mixture after with sodium hydrogen carbonate making saturated , was extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 3 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*1:2\*ethylacetate ), 8 - (5 -hydroxy pentyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (4.01 g ) as the yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 - 1.50 (2 H , m ) , 1.54 (1 H , br ) , 1.66 (2 H , quintet , J=7.2Hz ) , 1.68 (2 H , quintet , J=7.6Hz ) , 2.54 (3 H , s ) , 2.70(2 H , t , J=7.2Hz ) , 3.61 (2 H , t , J=7.1Hz ) , 3.68 (2 H , t , J=6.6Hz ) , 3.73 (2 H , t , J=7.2Hz ) , 8.69 (1 H , s ) .

【0689】

Reference Example 274

8 - (5 -hydroxy pentyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on melting (2.52 g , 10.1mmol ) in dichloromethane (60 ml ) , it added Dess-Martin reagent (4.50 g ) .

mixture 5/4 hours was agitated with room temperature .

dichloromethane (100 ml ) and 0.2 Msodium thiosulfate aqueous solution (75 ml ) were added to reaction mixture .

separating it did , extracted water layer with dichloromethane (30 ml X 2 ) .

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , insoluble matter was removed to the residue including ethylacetate :hexane =1:1 .

filtrate was concentrated under vacuum , residue was refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ) .

Furthermore it re-removed insoluble matter with ethylacetate :hexane =1:1 , under vacuum , concentrated filtrate , 5 - it acquired (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) pentanal (1.98 g ) as orange oyl .

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67-1.71(4H,m), 2.54(3H,s), 2.57(2H,t-like), 2.71(2H,t,J=7.2Hz), 3.61(2H,t,J=7.2Hz), 3.74(2H,t,J=6.2Hz), 8.70(1H,s), 9.80(1H,s).

## 【0690】

## 参考例 275

5-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ペンタナール(1.97g, 7.97mmol)を1,2-ジクロロエタン(40ml)に溶解させ、1-Boc-ピペラジン(1.63g)を加えた。

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(3.38g)及び酢酸(0.40ml)を加えた。

混合物を室温で45分間攪拌した。

アセトン(10ml)を加え、室温で10分間攪拌した。

ジクロロメタン(200ml)を加えた。

混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液(75ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、4-[5-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ペンチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(2.99g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.46(9H,s), 1.57(2H,quintet,J=7.6Hz), 1.66(2H,quintet,J=7.4Hz), 2.32-2.35(1H,m), 2.37(4H,t,J=5.0Hz), 2.46(1H,t,J=5.0Hz), 2.54(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.1Hz), 3.43(4H,t,J=5.0Hz), 3.60(2H,t,J=7.1Hz), 3.71(2H,t,J=7.4Hz), 8.69(1H,s).

## 【0691】

## 参考例 276

4-[5-(2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)ペンチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(2.98g, 7.14mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(4.70g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.14g)をトルエン(70ml)に混合させた。

混合物を125 deg Cで25時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(350ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67 - 1.71 (4 H, m), 2.54 (3 H, s), 2.57 (2 H, t-like), 2.71 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.61 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.74 (2 H, t, J=6.2Hz), 8.70 (1 H, s), 9.80 (1 H, s).

## 【0690】

## Reference Example 275

5 - 1 and 2 -dichloroethane melting (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) pentanal (1.97 g, 7.97mmol ) in (40 ml ), 1 -Boc-piperazine it added (1.63 g ).

triacetoxo hydro sodium borate (3.38 g ) and acetic acid (0.40 ml ) was added.

mixture 45 min was agitated with room temperature .

Including acetone (10 ml ), 10 min it agitated with room temperature .

dichloromethane (200 ml ) was added.

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (75 ml ) and was washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuroomatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:3 \*ethylacetate :methanol =10:1 ), 4 - [ 5 - ( 2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) pentyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (2.99 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (2 H, quintet, J=7.4Hz), 1.46 (9 H, s), 1.57 (2 H, quintet, J=7.6Hz), 1.66 (2 H, quintet, J=7.4Hz), 2.32 - 2.35 (1 H, m), 2.37(4 H, t, J=5.0Hz), 2.46 (1 H, t, J=5.0Hz), 2.54 (3 H, s), 2.69 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.43 (4 H, t, J=5.0Hz), 3.60 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.71 (2 H, t, J=7.4Hz), 8.69 (1 H, s).

## 【0691】

## Reference Example 276

4 - [ 5 - ( 2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) pentyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (2.98 g, 7.14mmol ), 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) aniline (4.70 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.14 g ) was mixed to toluene (70 ml ).

mixture 25 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (350 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ), the water (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml )



l)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル:メタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1、酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、4-[5-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.86g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32-1.39(2H,m), 1.46(9H,s), 1.51-1.67(4H,m), 2.31-2.41(4H,m), 2.45(2H,t,J=5.0Hz), 2.54(3H,s), 2.63(2H,t,J=6.6Hz), 3.38(2H,t,J=7.2Hz), 3.43(4H,t,J=5.0Hz), 3.68(2H,t,J=7.4Hz), 6.47(1H,t,J=2.1Hz), 6.59(1H,ddd,J=8.0,1.8,0.9Hz), 6.76(1H,ddd,J=8.1,2.4,0.9Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.3,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.07(1H,ddd,J=8.0,2.1,1.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 7.31(1H,t,J=8.1Hz), 8.85(1H,s).

[0692]

参考例 277

4-[3-(2-メチル-5-オキシ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.30g, 3.34mmol)、N-[3-(3-アミノフェノキシ)フェニル]アセトアミド(2.43g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(63mg)をトルエン(35ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 34 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→3:2→1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、4-[3-[5-[[3-(3-(アセチルアミノ)フェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(0.74g)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.79(2H,quintet,J=7.1Hz), 2.14(3H,s), 2.31-2.44(6H,m), 2.52(3H,s), 2.63(2H,t,J=6.6Hz), 3.38-3.44(6H,m), 3.71(2H,t,J=7.1Hz), 6.43-6.44(1H,m), 6.53(1H,d,J=7.8Hz), 6.74-6.77(2H,m), 7.20-7.3

ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate :methanol =20:1\*10:1\*ethylacetate :ethanol :triethylamine =100:10:1, ethylacetate \*ethylacetate :methanol =4 : 1 ), 4 - [ 5 - [ 5 - [ [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] imino ] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 ( 5 H ) - yl ] pentyl ] - 1 - piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired ( 1.86 g ) as yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.32 - 1.39 ( 2 H , m ), 1.46 ( 9 H , s ), 1.51 - 1.67 ( 4 H , m ), 2.31 - 2.41 ( 4 H , m ), 2.45 ( 2 H , t , J=5.0Hz ), 2.54 ( 3 H , s ), 2.63 ( 2 H , t , J=6.6Hz ), 3.38 ( 2 H , t , J=7.2Hz ), 3.43 ( 4 H , t , J=5.0Hz ), 3.68 ( 2 H , t , J=7.4Hz ), 6.47 ( 1 H , t , J=2.1Hz ), 6.59 ( 1 H , ddd , J=8.0 , 1.8 , 0.9Hz ), 6.76 ( 1 H , ddd , J=8.1 , 2.4 , 0.9Hz ), 6.92 ( 1 H , ddd , J=8.3 , 2.4 , 0.9Hz ), 7.01 ( 1 H , t , J=2.3Hz ), 7.07 ( 1 H , ddd , J=8.0 , 2.1 , 1.1Hz ), 7.25 ( 1 H , t , J=8.1Hz ), 7.31 ( 1 H , t , J=8.1Hz ), 8.85 ( 1 H , s ).

[0692]

Reference Example 277

4 - [ 3 - ( 2 - methyl - 5 - oxo - 6, 7 - dihydro pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 ( 5 H ) - yl ) propyl ] - 1 - piperazine carboxylic acid t-butyl ( 1.30 g , 3.34mmol ) , N - [ 3 - ( 3 - aminophenoxy ) phenyl ] acetamide ( 2.43 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate ( 63 mg ) was mixed to toluene ( 35 ml ) .

mixture 34 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate ( 200 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution ( 30 ml ) , the water ( 30 ml ) and you washed with saturated saline ( 30 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*3:2\*1:1\*1:2\*ethylacetate ), 4 - [ 3 - [ 5 - [ [ 3 - ( 3 - ( acetyl amino ) phenoxy ) phenyl ] imino ] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 ( 5 H ) - yl ] propyl ] - 1 - piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired ( 0.74 g ) as yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.46 ( 9 H , s ), 1.79 ( 2 H , quintet , J=7.1Hz ), 2.14 ( 3 H , s ), 2.31 - 2.44 ( 6 H , m ), 2.52 ( 3 H , s ), 2.63 ( 2 H , t , J=6.6Hz ), 3.38 - 3.44 ( 6 H , m ), 3.71 ( 2 H , t , J=7.1Hz ), 6.43 - 6.44 ( 1 H , m ), 6.53 ( 1 H , d , J=7.8Hz ), 6.74 - 6.77 ( 2 H , m ), 7.20 - 7.32

2(4H,m), 7.74(1H,s), 8.83(1H,s).

[0693]

参考例 278

6-アミノヘキサノール(8.79g、75.0mmol)のエタノール溶液(40ml)にアクリル酸エチル(8.26g)を滴下した。

混合物を室温で3日間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、N-(6-ヒドロキシヘキシル)-β-アラニンエチル(18.1g)を粗淡黄色オイルとして得た。

この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.35-1.57(8H,m), 2.51(2H,t,J=6.6Hz), 2.61(2H,t,J=6.9Hz), 2.87(2H,t,J=6.5Hz), 3.64(2H,t,J=6.5Hz), 4.14(2H,q,J=7.1Hz), OH 及び NH は同定していない。

[0694]

参考例 279

4-ヒドロキシ-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(12.7g、69.7mmol)を THF(150ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(24.4ml)を加え、続いてメタンスルホニルクロリド(8.42g)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で40分間撹拌した。

N-(6-ヒドロキシヘキシル)-β-アラニンエチル(全量)を加えた。

混合物を室温で11時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(100ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→1:3→酢酸エチル)で精製し、4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(6-ヒドロキシヘキシル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(23.0g)を粗オレンジ色オイルとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=7.1Hz), 1.36(3H,t,J=7.1Hz), 1.42-1.69(8H,m), 2.51(3

(4 H, m ), 7.74 (1 H, s ), 8.83 (1 H, s ).

[0693]

Reference Example 278

6-amino hexanol ethyl acrylate (8.26 g ) was dripped to ethanol solution (40 ml ) of (8.79 g, 75.0mmol ).

mixture 3-day period was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , N- (6 -hydroxy hexyl ) - the;be-alanine ethyl it acquired (18.1 g ) roughly as pale yellow oyl .

It used this compound , for following reaction furthermore withoutrefining.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.35 - 1.57 (8 H, m ), 2.51 (2 H, t, J=6.6Hz ), 2.61 (2 H, t, J=6.9Hz ), 2.87 (2 H, t, J=6.5Hz ), 3.64 (2 H, t, J=6.5Hz ), 4.14 (2 H, q, J=7.1Hz ), OH or NH have not done identification .

[0694]

Reference Example 279

4 -hydroxy -2- methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl suspension doing (12.7 g, 69.7mmol ) in THF (150 ml ), continuously it added methane sulfonyl chloride (8.42 g ) with 0 deg C including triethylamine (24.4 ml ).

mixture 40 min was agitated with room temperature .

N- (6 -hydroxy hexyl ) - the;be-alanine ethyl (total amount ) was added.

mixture 11 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (300 ml ) was added.

mixture water (100 ml X 2 ) and was washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2\*1:3 \*ethylacetate ), 4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (6 -hydroxy hexyl ) amino ] - 2-methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl it acquired (23.0 g ) roughly as orange oyl .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.24 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.36 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.42 - 1.69 (8

H,s), 2.69(2H,t,J=7.1Hz), 3.40(2H,t,J=7.6Hz), 3.63(2H,td,J=6.4,4.2Hz), 3.76(2H,t,J=7.4Hz), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.32(2H,q,J=7.1Hz), 8.48(1H,s), OH は同定していない。

## 【0695】

## 参考例 280

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(22.5g)をエタノール(90ml)で希釈した。

4-[N-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)(6-ヒドロキシヘキシル)アミノ]-2-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(22.9g, 60.0mmol)のエタノール溶液(60ml)を滴下した。

混合物を室温で 10 分間ついで 90 deg C で 50 分間攪拌した。

空冷後、反応混合物を、減圧下、濃縮し、水(150ml)を加え、酢酸で中和した。

混合物を酢酸エチル(500ml+100ml×3)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、5-ヒドロキシ-8-(6-ヒドロキシヘキシル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルを粗黄色固体として得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

一部を酢酸エチルで再結晶を行い、黄色結晶として得た。

mp88-89 deg C.

元素分析値  $C_{17}H_{25}N_3O_4$  として

Calcd:C,60.88;H,7.51;N,12.53.

Found:C,60.66;H,7.61;N,12.63.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) enol 体及び keto 体の混合物(1:2)  $\delta$  1.27(1H,t,J=7.2Hz), 1.34(2H,t,J=7.1Hz), 1.34-1.46(4H,m), 1.54(4H,br), 2.45(2H,s), 2.55(1H,s), 3.50-3.59(2H,m), 3.61-3.71(7/3H,m), 3.73-4.02(2/3H,m), 4.23(2/3H,q,J=7.1Hz), 4.28(4/3H,q,J=7.2Hz), 4.37(4/3H,s), 8.28(2/3H,s), 8.73(1/3H,s), 11.99(2/3H,br), OH は同定していない。

## 【0696】

H, m ), 2.51 ( 3 H, s ), 2.69 ( 2 H, t, J=7.1Hz ), 3.40( 2 H, t, J=7.6Hz ), 3.63 ( 2 H, td, J=6.4, 4.2Hz ), 3.76 ( 2 H, t, J=7.4Hz ), 4.13 ( 2 H, q, J=7.1Hz ), 4.32 ( 2 H, q, J=7.1Hz ), 8.48 ( 1 H, s ), OH has notdone identification .

## [0695]

## Reference Example 280

20% sodium ethoxide ethanol solution (22.5 g ) was diluted with ethanol (90 ml ).

4 - [N- (3 -ethoxy -3- oxo propyl ) (6 -hydroxy hexyl ) amino ] - 2 -methyl -5-pyrimidine carboxylic acid ethyl ethanol solution (60 ml ) of (22.9 g, 60.0mmol ) was dripped.

mixture with room temperature 10 min 50 min was agitated next with 90 deg C.

After air cooling , under vacuum , it concentrated reaction mixture , itneutralized with acetic acid including water (150 ml ).

mixture was extracted with ethylacetate (500 ml +100ml X 3 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 5 -hydroxy -8- (6 -hydroxy hexyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl roughly as yellow solid .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

Part it did recrystallization with ethylacetate , it acquired as yellow crystal .

mp88-89deg C.

elemental analysis values

$C_{17}H_{25}N_3O_4$  doing

Calcd:C, 60.88;H, 7.51;N, 12.53.

Found:C, 60.66;H, 7.61;N, 12.63.

mixture (1: 2);de 1.27 of  $^1H$ -nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) enol body or keto body (1 H, t, J=7.2Hz),1.34 (2 H, t, J=7.1Hz ), 1.34 - 1.46 (4 H, m ), 1.54 (4 H, br ), 2.45 (2 H, s ), 2.55 (1 H, s ), 3.50 - 3.59 (2 H, m ),3.61 - 3.71 (7/3 H, m ), 3.73 - 4.02 (2/3 H, m ), 4.23 (2/3 H, q, J=7.1Hz ), 4.28 (4/3 H, q, J=7.2Hz ), 4.37 (4/3 H, s ), 8.28 (2/3 H, s ),8.73 (1/3 H, s ), 11.99 (2/3 H, br ), OH has not done identification .

## [0696]

## 参考例 281

5-ヒドロキシ-8-(6-ヒドロキシヘキシル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチル(全量)を 6 規定塩酸(150ml)に溶解させ、その混合物を 140 deg C で 40 分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、0 deg C で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和した。

混合物を炭酸水素ナトリウムで飽和にした後、酢酸エチル(300ml+100ml×2)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、8-(6-ヒドロキシヘキシル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(8.41g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38-1.73(9H,m), 2.54(3H,s), 2.69(2H,t,J=7.1Hz), 3.60(2H,t,J=7.2 Hz), 3.66(2H,br), 3.71(2H,t,J=7.3Hz), 8.68(1H, s).

上記実施例と同様な方法で、以下の化合物を合成することができる。

N<sup>5</sup>-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-2,5-ジアミン;

[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-2-イル]メタノール;

4-[[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-8(5H)-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸;

2-[[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-8(5H)-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸;

4-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-8-(ピペリジン-4-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-2-イル]ブタン酸;4-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-8-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-2-イル]ブタン酸;4-[8-[[1-(2-カルボキシエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-2-イル]ブ

## Reference Example 281

5 -hydroxy -8- (6 -hydroxy hexyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -6-carboxylic acid ethyl (total amount ) in 6 normal hydrochloric acid (150 ml ), 40 min it agitated mixture with 140 deg C.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , it neutralized with 0 deg C making use of saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

mixture after with sodium hydrogen carbonate making saturated , was extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 2 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ) , 8 - (6 -hydroxy hexyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on it acquired (8.41 g ) as the yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 - 1.73 (9 H , m ) , 2.54 (3 H , s ) , 2.69 (2 H , t , J=7.1Hz ) , 3.60 (2 H , t , J=7.2Hz ) , 3.66 (2 H , br ) , 3.71(2 H , t , J=7.3Hz ) , 8.68 (1 H , s ) .

With above-mentioned Working Example and same method , compound below can besynthesized.

N<sup>5</sup>- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -2, 5-diamine ;

[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -2- yl ] methanol ;

4 - [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -8 (5 H ) -yl ] methyl ] piperidine -1- yl ] methyl ] benzoic acid ;

2 - [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -8 (5 H ) -yl ] methyl ] piperidine -1- yl ] methyl ] benzoic acid ;

4 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 8 - (piperidine -4- yl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -2- yl ] butanoic acid ;4- [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 8 - [ (1 -methyl piperidine -4- yl ) methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -2- yl ] butanoic acid ;4- [8 - [[1 - (2 -carboxy ethyl ) piperidine -4- yl ] methyl ] - 5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -2- yl ] butanoic acid ; [4 - [[5

タン酸;[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-8(5H)-イル]メチル]フェノキシ]酢酸;[3-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-8(5H)-イル]メチル]フェノキシ]酢酸;[2-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-8(5H)-イル]メチル]フェノキシ]酢酸;5-(3-クロロフェノキシ)-3-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-5-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン;5-(3-クロロフェノキシ)-3-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピルイミジン-5-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン;5-(3-クロロフェノキシ)-3-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピルイミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン;5-(3-クロロフェノキシ)-3-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピルイミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン;またはこれらの塩など N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピルイミジン-5-アミン;

【0697】

#### 製剤例 1

本発明における式(I)で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する GRK 阻害剤(例、心不全治療剤など)は、例えば次のような処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分(添加物)は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

#### 1. カプセル剤

(1) 実施例 1 2 6 で得られた化合物	40 mg
(2) ラクトース	70 mg
(3) 微結晶セルロース	9 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
1 カプセル	120 mg

(1)、(2)と(3)および(4)の 1/2 を混和した後、顆粒化する。

これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

- [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -8 (5 H ) -yl ] methyl ] phenoxy ] acetic acid ; [3 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -8 (5 H ) -yl ] methyl ] phenoxy ] acetic acid ; [2 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -8 (5 H ) -yl ] methyl ] phenoxy ] acetic acid ; 5- (3 -chlorophenoxy ) - 3 - (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -5-yl ) - 1 and 3 -benzoxazole -2 (3 H ) -on ; 5- (3 -chlorophenoxy ) - 3 - (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pill imidine -5-yl ) - 1 and 3 -benzothiazole -2 (3 H ) -on ; 5- (3 -chlorophenoxy ) - 3 - (2 -methyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-pill imide [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) - 1 and 3 -benzoxazole -2 (3 H ) -on ; 5- (3 -chlorophenoxy ) - 3 - (2 -methyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-pill imide [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) - 1 and 3 -benzothiazole -2 (3 H ) -on ; or N- such as these salt [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro -5H-pyrrolo [2 and 3 -d ] pill imidine -5-amine ;

【0697】

#### Formulation Example 1

for example following way it can produce GRK inhibitor (Such as example and heart failure therapeutic agent ) which contains the compound or its salt which is displayed with Formula (1 ) in this invention as active ingredient , with formulation .

Furthermore, in formulation below as for component (additive ) other than the active ingredient , taking in Hajime item etc in drug standard or drug additive standard outside Pharmacopoeia Japonica , Pharmacopoeia Japonica can be used.

(1) (2) With 1/2 of (3) and (4) is done after mixing, granulation .

entirety is enclosed into gelatin capsule in this including remaining(4).

## 2. 錠剤

(1) 実施例 1 2 6 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	5 8 m g
(3) コーンスターチ	1 8 m g
(4) 微結晶セルロース	3. 5 m g
(5) ステアリン酸マグネシウム	0. 5 m g
1 錠	1 2 0 m g

(1)、(2)、(3)、(4)の 2/3 および(5)の 1/2 を混和した後、顆粒化する。

残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

## 3. カプセル剤

(1) 実施例 1 5 3 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	7 0 m g
(3) 微結晶セルロース	9 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g
1 カプセル	1 2 0 m g

(1)、(2)と(3)および(4)の 1/2 を混和した後、顆粒化する。

これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 4. 錠剤

(1) 実施例 1 5 3 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	5 8 m g
(3) コーンスターチ	1 8 m g
(4) 微結晶セルロース	3. 5 m g
(5) ステアリン酸マグネシウム	0. 5 m g
1 錠	1 2 0 m g

(1)、(2)、(3)、(4)の 2/3 および(5)の 1/2 を混和した後、顆粒化する。

残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

## 5. カプセル剤

(1) 実施例 2 9 8 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	7 0 m g
(3) 微結晶セルロース	9 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g
1 カプセル	1 2 0 m g

(1)、(2)と(3)および(4)の 1/2 を混和した後、顆粒

(1) (2) (3)) (4) 2/3 and 1/2 of (5) is done after mixing, the granulation .

press molding it does in tablets remaining (4) and (5) in addition to this granule .

(1) (2) With 1/2 of (3) and (4) is done after mixing, granulation .

entirety is enclosed into gelatin capsule in this including remaining(4).

(1) (2) (3)) (4) 2/3 and 1/2 of (5) is done after mixing, the granulation .

press molding it does in tablets remaining (4) and (5) in addition to this granule .

(1) (2) With 1/2 of (3) and (4) is done after mixing,

化する。

これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

#### 6. 錠剤

(1) 実施例 298 で得られた化合物	40 mg
(2) ラクトース	58 mg
(3) コーンスターチ	18 mg
(4) 微結晶セルロース	3.5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
1 錠	120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の 2/3 および(5)の 1/2 を混和した後、顆粒化する。

残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0698】

#### 製剤例 2

(1)日局注射用蒸留水 50ml に実施例 175 で得られた化合物 50mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100ml とする。

この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

(2)日局注射用蒸留水 50ml に実施例 258 で得られた化合物 50mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100ml とする。

この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

(3)日局注射用蒸留水 50ml に実施例 356 で得られた化合物 50mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100ml とする。

この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

(4)日局注射用蒸留水 50ml に実施例 96 で得られた化合物 50mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100ml とする。

この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアル

granulation .

entirety is enclosed into gelatin capsule in this including remaining(4).

(1) (2) (3) (4) 2/3 and 1/2 of (5) is done after mixing, the granulation .

press molding it does in tablets remaining (4) and (5) in addition to this granule .

[0698]

#### Formulation Example 2

After melting compound 50mg which in (1) Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water 50ml is acquired with the Working Example 175, it makes 100 ml including Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water .

It filters this solution under sterilization condition , next takes at a time this solution 1ml ,under sterilization condition , is filled in injectable vial , lyophilizing does and closes airtight.

After melting compound 50mg which in (2) Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water 50ml is acquired with the Working Example 258, it makes 100 ml including Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water .

It filters this solution under sterilization condition , next takes at a time this solution 1ml ,under sterilization condition , is filled in injectable vial , lyophilizing does and closes airtight.

After melting compound 50mg which in (3) Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water 50ml is acquired with the Working Example 356, it makes 100 ml including Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water .

It filters this solution under sterilization condition , next takes at a time this solution 1ml ,under sterilization condition , is filled in injectable vial , lyophilizing does and closes airtight.

After melting compound 50mg which in (4) Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water 50ml is acquired with the Working Example 96, it makes 100 ml including Pharmacopoeia Japonica injectable distilled water .

It filters this solution under sterilization condition , next takes at a time this solution 1ml ,under sterilization condition , is

に充填し、凍結乾燥して密閉する。

【0699】

#### 実験例 1

化合物の GRK 依存性リン酸化阻害作用を評価する目的で、インビトロのリン酸化アッセイを行った。

実験方法は、方法はコークラ (ジャーナル・オブ・バイオロジカルケミストリー、268 巻、8256-8260 頁)の方法を一部改変して行った。

すなわち、リン酸化基質として、ウシの網膜より調製した ROS(桿体視細胞外節)内のロドプシンを用い、ヒト GRK2 としては、COS-7 細胞にヒト GRK2 遺伝子 (ペノビックら、FEBS レター、283 巻、122-126 頁)を導入することにより過剰発現させ、細胞質画分として調製したものをを用い、Gタンパク質  $\beta\gamma$  サブユニット( $G_{\beta\gamma}$ )としては、ウシ脳より調製したものをを用いて、5mM EDTA、5mM  $MgCl_2$ 、0.3mM ATP(20  $\mu$  Ci [ $\gamma$ - $^{32}P$ ]-ATP を含む)、6-12  $\mu$ g GRK2、3-6  $\mu$ g ROS、200nM  $G_{\beta\gamma}$  を含む 50mM トリス-塩酸緩衝液(pH, 7.5, 15  $\mu$ l)に光を照射し、室温で 10 分間インキュベーションすることにより GRK2 によるロドプシンのリン酸化反応を惹起させた。

化合物は N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)に溶解し、最終 1% DMF になるように添加した。

SDS サンプルバッファー 20  $\mu$ l を添加して反応を停止し、ソニケーターで 10 分間処理することによりサンプルを可溶化した。

10%ポリアクリルアミドゲルを用いて SDS-PAGE を行い、CBB 染色後にゲルを乾燥した。

イメージングプレートを用いてゲル中の [ $\gamma$ - $^{32}P$ ]-ATP を画像化し、リン酸化ロドプシンの定量を行った。

化合物の GRK 依存性リン酸化阻害作用は、 $G_{\beta\gamma}$  非存在下での溶媒処置を 0、200nM  $G_{\beta\gamma}$  存在下での溶媒処置を 100 としたときの阻害率で示した。

【0700】

#### 実験結果

表 1 に結果を示す。

これより、本発明の化合物は優れた GRK 阻害作用を示すことが明らかである。

filled in injectable vial , lyophilizing does and closes airtight.

[0699]

#### Working Example 1

With objective which appraises GRK dependency phosphorylation inhibition of compound , phosphorylation assay of in-vitro was done.

experimental method , part altering method of coke and others (Journal of Virology (0022 - 538 X, JOVIAM ) \*\* logical chemistry , 268 volume, 8256 - 8260 page ) , did the method .

overexpression doing by introducing human GRK2 gene ( [benobikku ] And others, FEBSletter , 283 volume, 122 - 126 page ) into COS-7 cell as the namely, phosphorylation substrate , making use of [rodopushin ] inside ROS (Rod apparent extracellular paragraph) which is manufactured, as human GRK2 from retina of bovine , making use of those which it manufactures from bovine brain , Gprotein  $\beta\gamma$  subunit ( $G_{\beta\gamma}$ ) as as cytoplasm fraction making use of those which it manufactures, 5 mM EDTA, 5mM  $MgCl_2$ , 0.3mM ATP (20  $\mu$  Ci [ $\gamma$ - $^{32}P$ ]-ATP is included. ), Light was irradiated to 50 mM tris -hydrochloric acid buffer (pH , 7.5, 15  $\mu$  l ) which include 6 - 12  $\mu$ g GRK2, 3 -6  $\mu$ g ROS , 200nM  $G_{\beta\gamma}$  , phosphorylation reaction of [rodopushin ] was caused with GRK2 by 10 min incubation doing with room temperature .

It melted compound in N, N- dimethylformamide (DMF ) , in order to become final 1%DMF , it added.

Adding SDS sample buffer 20  $\mu$  l , it stopped reaction, solubilizing it did the sample by 10 min treating with sonicator .

SDS-PAGE was done making use of 10% polyacrylamide-gel electrophoresis gel , gel was dried after CBB stain .

[ $\gamma$ - $^{32}P$ ]-ATP imaging in gel was done making use of imaging plate , the quantification of phosphorylation [rodopushin ] was done.

GRK dependency phosphorylation inhibition of compound , when designating solvent treatment under 200 nM  $G_{\beta\gamma}$  existing as 100, showed solvent treatment under the  $G_{\beta\gamma}$  absence with inhibition ratio .

[0700]

#### experimental result

Result is shown in Table 1 .

From this, as for compound of this invention it is clear to show GRK inhibition which is superior.



【表 1】

化合物番号	濃度 ( $\mu$ M)	n	阻害率 (%)
2	30	2	>30
3	30	2	>30
9	30	2	>30
70	30	2	>30
72	30	2	>30
95	30	2	>30
153	30	2	>30
248	30	2	>30
268	30	2	>30
298	30	2	>30

[Table 1]

## 【0701】

## 【発明の効果】

本発明の化合物(I)またはその塩は、優れた GRK 阻害作用を有し、心不全などの各種疾病の予防・治療に有利に用いられる。

## [0701]

## [Effects of the Invention]

compound (I) or its salt of this invention has GRK inhibition which is superior, is used for prevention and treatment of heart failure or other various disease profitably.